

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

KENNEDY CREPALDE RIBEIRO

**USO DAS PROFILAXIAS PÓS-EXPOSIÇÃO E PRÉ-EXPOSIÇÃO NO
BRASIL NA PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV (2011-2019)**

Belo Horizonte

2022

KENNEDY CREPALDE RIBEIRO

**USO DAS PROFILAXIAS PÓS-EXPOSIÇÃO E PRÉ-EXPOSIÇÃO NO
BRASIL NA PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV (2011-2019)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria das Graças Braga Ceccato

Coorientadoras:

Profa. Dra. Micheline Rosa Silveira

Dra. Juliana de Oliveira Costa

Belo Horizonte

2022

R484u Ribeiro, Kennedy Crepalde.
 Usos das profilaxias pós-exposição e pré-exposição no Brasil na prevenção combinada do HIV (2011-2019) [recurso eletrônico] / Kennedy Crepalde Ribeiro. – 2022.
 1 recurso eletrônico (174 f. : il.) : pdf

 Orientadora: Maria das Graças Braga Ceccato.
 Coorientadoras: Micheline Rosa Silveira.
 Juliana de Oliveira Costa.

 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

 Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader

 1. HIV – Teses. 2. Profilaxia pós-exposição – Teses. 3. Profilaxia pré-exposição – Teses. 4. Adesão à medicação – Teses. I. Ceccato, Maria das Graças Braga. II. Silveira, Micheline Rosa. III. Costa, Juliana de Oliveira. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD:616.925

Elaborado por Luciene Aparecida Costa – CRB-6/2811



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

USO DAS PROFILAXIAS PÓS-EXPOSIÇÃO E PRÉ-EXPOSIÇÃO NO BRASIL NA PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV (2011-2019)

KENNEDY CREPALDE RIBEIRO

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 08 de AGOSTO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Maria das Gracas Braga - Orientadora (FAFAR-UFMG)
Juliana de Oliveira Costa - Coorientadora (UNSW-Sydney)
Micheline Rosa Silveira - Coorientadora (FAFAR-UFMG)
Alexandre Sampaio Moura (UNIFENAS)
Paula Mendes Luz (FIOCRUZ)
Nazle Mendonça Collaço Vêras (Ministério da Saúde/MS)
Francisco de Assis Acurcio (FAFAR-UFMG)



Documento assinado eletronicamente por **Micheline Rosa Silveira, Vice diretor(a) de unidade**, em 08/08/2022, às 20:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana de Oliveira Costa, Usuário Externo**, em 08/08/2022, às 20:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nazle Mendonça Collaço Vêras, Usuário Externo**, em 08/08/2022, às 20:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Mendes Luz, Usuário Externo**, em 08/08/2022, às 20:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Francisco de Assis Acurcio, Membro**, em 08/08/2022, às



20:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria das Gracas Braga Ceccato, Professora do Magistério Superior**, em 08/08/2022, às 21:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Sampaio Moura, Usuário Externo**, em 09/08/2022, às 08:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1639823** e o código CRC **7C5DF6F9**.

Dedico:

A todos aqueles que exerceram o direito à saúde sexual e buscaram a PEP e a PrEP.

A todas as pessoas que procuram tornar o mundo melhor para pessoas vivendo e convivendo com HIV, como aqueles que promovem grupos de apoio e de acolhimento.

A todas as pessoas que participam da proposição e monitoramento de políticas públicas relacionadas ao HIV; ou que divulgam informações sem estigma nas redes sociais e nas ruas.

AGRADECIMENTOS

Eis que tenho uma amável família da qual gosto muito. Vocês me fizeram aguçar o senso crítico para as coisas e o gosto pela verdade. Vocês moldaram a minha mais pura essência, e vos agradeço por isso. **Mãe**, eternas saudades, lhe privaram do direito de estudar, mas você sempre me apoiou. **Pai, Mano, Mana, Unhada e Sobrinho Fofo**, um grande obrigado também. Agradeço muito, ainda, a todos das famílias de minhas tias **Maria José (parte de pai e mãe), Tia Cida, Tia Maria e Tia Lourdes**, amo muito vocês.

Micheline e Graça, sem palavras pela imensa gratidão por me fazer parte da família ECOART. Vocês me ajudaram a conformar o meu caráter profissional e acadêmico; puseram confiança em mim para fazer um bom trabalho e me guiaram durante anos de pós.

Juliana, lhe agradeço porque você chegou em um momento complicado e me norteou sobre o que fazer. Admiro sua proatividade e resolutividade. Fico muito feliz em ser o seu primeiro doutorando. Um agradecimento especial a todos os outros que contribuíram de alguma forma para o meu trabalho, como a **Sallie, Pedro, Matheus, Márcio e Adriano**.

Laís, um imenso obrigado por toda a companhia, antes mesmo do processo de seleção do doutorado. Agradeço muito também aos grandes amigos que encontrei no ECOART: **Jullye, Mariana, Rafael e Simone**, vocês me propiciaram momentos incríveis na pós. Agradeço à **Bianca, Clessius, Jorgino, Luana e Luciana** pelas diversas conversas e parcerias que pudemos ter. À **Stephanie**, por ser a minha gêmea acadêmica/profissional, acho que ela vai entender o que eu disse.

Lucas, tem tantas razões e momentos para lhe agradecer, mas, assim, obrigado por ter sido aquele companheiro que pega a roupinha em 5 minutos e diz que está disposto a passar juntos pelos mais diversos planos mirabolantes, coisas novas e percalços que a vida trás.

Agradeço a duas grandes líderes, **Eleonora e Maíra**, que passaram aperto comigo e me apoiaram da melhor forma que dava, porque serviço público tem muito trabalho sim. Agradeço aos meus colegas de trabalho pela imensa colaboração: **Vanessa, Katia, Cris, Cinthia, Renata, Thaís, Elis, Cidinha, Cynthia, Lud, Leo e Gabriel**, além de muito mais outros admiráveis colegas de trabalho que me vêm à cabeça agora.

Agradeço ao **Paulo, Lucas, Thaís, Patrícia, Morgana, Ana, Mariana, Virgili, Philippe, Aline, Diego e Galileu**, grandes amigos que me tiravam do mundo da pós de vez em quando para eu descansar. Apesar disso, eu sempre acabava falando do doutorado com eles.

Agradeço aos diversos **trabalhadores da saúde** que propiciaram o desenvolvimento da minha pesquisa. Sejam as **pessoas incríveis do CTA Sagrada Família, CTR Orestes Diniz, ou Hospital Eduardo de Menezes. O Ministério da Saúde** por ter trabalhado com transparência dos dados e parceria com a academia. A minha imensa gratidão a todos aqueles que, das

zilhões de coisas já fazem, se dedicaram a preencher adequadamente um sistema de informação, mesmo que fossem aqueles 10 minutos sobrando no fim do expediente. Dados são poder.

À **Celline**, simplesmente porque também admiro o trabalho dela.

Ao **SUS** por ser lindo, gratuito, protetor, abrangente e vivo.

Uma gratidão ao tanto de **pessoas que desenvolveram o R e o Phyton e seus pacotes e bibliotecas**, além de muitas outras coisas legais, úteis e gratuitas que existem por aí.

Agradeceria a mais um monte de gente, mas não está cabendo. Agradeceria a todos citados acima por mais um punhado de coisas, mas já escrevi demais. Estou imaginando o trabalho que eu daria para mandar um beijo no programa da Xuxa.

Não sei se é muito estranho, mas agradeço a mim também.

No barco da minha vida não quero viver à espera de icebergs. Tenho sede de navegar. Sei por onde quero passar e recuso ancorar-me.

Abreu, Gabriel de Souza. O Segundo Armário: Diário de um Jovem Soropositivo (p. 125).

RESUMO

Introdução: As profilaxias pós-exposição ao HIV (PEP) e a pré-exposição ao HIV (PrEP) estão disponíveis no Sistema Único de Saúde como alternativas para a prevenção combinada do HIV. A efetividade das profilaxias contra a infecção pelo HIV tem sido demonstrada na literatura, no entanto há poucas evidências de abrangência nacional sobre o uso da PEP e da PrEP. O objetivo geral com esse trabalho foi avaliar o uso da PEP após exposição sexual consentida (PEPSE) e da PrEP no Brasil. **Objetivos:** Os objetivos específicos foram: avaliar a tendência da prevalência do uso da PEPSE e da proporção de pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias entre os anos 2011 e 2019 (Estudo 1); avaliar os esquemas antirretrovirais para PEPSE mais dispensados entre os anos de 2011 e 2019 (Estudo 1); identificar características das pessoas que fizeram uso ou repetiram a PEPSE em 2018 (Estudo 1); analisar a adesão à PrEP em 365 dias entre pessoas iniciando a profilaxia em 2018 (Estudo 2); e identificar características das pessoas e dos serviços associados independentemente à adesão a PrEP em 365 dias (Estudo 2). **Métodos:** Ambos estudos utilizaram, como fonte de dados, as dispensações contidas no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom). No estudo 1, foram avaliadas as tendências na prevalência da PEPSE por milhão (2011-2019) e a proporção de pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias desde a primeira dispensação da PEPSE (2011-2018), no Brasil, por meio da regressão de joinpoint. Ademais, foi comparada a prevalência da PEPSE repetida de acordo com as características das pessoas e das Unidades Dispensadoras de Medicamentos em 2018, o ano mais recente disponível. No estudo 2, a adesão à PrEP foi estimada usando a proporção de dias cobertos (PDC) desde a primeira data de dispensação até 365 dias de acompanhamento para as pessoas com ano-índice de 2018. Considerou-se em adesão ao tratamento PDC $\geq 60\%$. Para determinar as características associadas à adesão, foi realizada uma análise de regressão logística mutuamente ajustada. Foram realizadas análises de sensibilidade elevando o limiar de adesão (PDC $\geq 80\%$); ou censurando pessoas pelo tempo de acompanhamento. **Resultados:** No Estudo 1 foram incluídas 198.801 pessoas. Foi observado que a prevalência da PEPSE aumentou 55,5% entre 2011-2019: de 0,7 por milhão de habitantes em janeiro de 2011 para 29,7 em dezembro de 2019. Os principais antirretrovirais prescritos para PEPSE no período acompanharam as recomendações clínicas nacionais vigentes em cada época. A proporção de pessoas que repetiram a PEPSE aumentou 11,8% desde 2011, chegando a uma proporção de 8,4% entre as pessoas com primeira dispensação em 2018. Dentre as características associadas à maior prevalência de uso repetido da PEPSE, estão os homens cisgênero, mulheres transgênero, homossexuais, adultos jovens (25-29 anos), unidades dispensadoras de medicamentos de cidades com mais de 500 mil habitantes, ou que atendem um maior número de pessoas. No Estudo 2 foram incluídas 5.131 pessoas iniciando a PrEP em 2018: 68% aderiram à PrEP (proporção de dias cobertos $\geq 60\%$) ao final de 365 dias. Observou-se, ainda, que 11,5% das pessoas tiveram dispensação única da PrEP em um ano. Os seguintes fatores foram associados à maior probabilidade de adesão: homens cisgênero, idade menor que 40 anos,

homossexuais/gays/lésbicas, ter 12 ou mais anos de escolaridade e morar na região Sudeste. Utilizando PDC \geq 80%, a proporção de pessoas aderentes diminuiu para 56,0% enquanto considerar a perda de acompanhamento elevou a proporção de pessoas em adesão para 91,6%. No entanto, as características associadas a adesão permaneceram semelhantes. **Conclusão:** Os achados desses estudos sinalizam a importância da oferta da prevenção combinada, especialmente no caso das populações com maior prevalência de repetição da PEPSE, bem como a necessidade de reforçar e desenvolver políticas de saúde pública que visem melhorar a adesão à PrEP para máxima efetividade.

palavras-chave: profilaxia pós-exposição, profilaxia pós-exposição não ocupacional, profilaxia pré-exposição, adesão medicamentosa

ABSTRACT

Introduction: The combination HIV prevention framework includes multiple interventions that can be used to prevent HIV infection. HIV post-exposure prophylaxis (PEP) and HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) are available through the Unified Health System. The effectiveness of these prophylaxes against HIV infection has been found in the literature, however there is little national evidence on the use of PEP and PrEP. **Objectives:** The overall objective of this work was to evaluate the use of PEP following consensual sexual exposure (PEPSE) and PrEP in Brazil. The specific objectives were to: assess the trend in the PEPSE prevalence and the proportion of people who repeated PEPSE within 365 days between 2011 and 2019 (Study 1); evaluate the most dispensed antiretroviral regimens for PEPSE between 2011 and 2019 (Study 1); identify people characteristics among who used or repeated PEPSE in 2018 (Study 1); analyse PrEP adherence during 365 days among people initiating prophylaxis in 2018 (Study 2); and identify characteristics of people and services independently associated with PrEP adherence during 365 days (Study 2). **Methods:** Both studies have, as a data source, the dispensations registries in the Medicines Logistic Control System (Siclom). In study 1, it was analyzed the trends in the prevalence of PEPSE per million (2011-2019) and the trends in proportion of people who repeated PEPSE in 365 days since the first PEPSE dispensation (2011-2018), in Brazil, using joinpoint regression. Furthermore, the prevalence of repeated PEPSE was compared according to the characteristics of the people and services in 2018, the most recent year available. In study 2, adherence to PrEP was estimated using the proportion of days covered (PDC) from the first date of dispensing to 365 days of follow-up, for people with an index year of 2018. Adherence to treatment was considered $PDC \geq 60\%$. To determine the characteristics associated with adherence, a mutually adjusted logistic regression analysis was performed. Sensitivity analyzes were performed raising the adherence threshold ($PDC \geq 80\%$); or considering lost of follow-up. **Results:** In Study 1, with 198,801 people included, it was observed that the prevalence of PEPSE increased 55.5% between 2011-2019. The most frequent antiretrovirals prescribed for PEPSE in the period followed the national clinical recommendations in force at each time. The proportion of people who repeated PEPSE increased by 11.8% since 2011, reaching the proportion of 8.4% among people with first dispensing in 2018. Characteristics associated with a higher prevalence of repeated PEPSE use: cisgender men, transgender women, homosexuals, young adults (25-29 years old), medicines dispensing units in cities with more than 500,000 inhabitants, or health services with a greater number of people. It is important to offer combination HIV prevention to people, especially populations with a higher prevalence of PEPSE repetition. In Study 2, including 5,131 people initiating PrEP in 2018, 68% had PrEP adherence (proportion of days covered $\geq 60\%$) within 365 days. It was also observed that 11.5% of people had a single dispensing of PrEP in one year. The following factor were associated with adherence: cisgender men, under 40 years old, homosexuals/gays/lesbians, having 12 or more years of schooling and living in the Southeast region. Using $PDC \geq 80\%$, the proportion of adherent people decreased to 56.0%; considering

lost of follow-up, the proportion of adherent persons increased to 91.6%. However, the characteristics associated with adherence remained similar.

Conclusion: The findings of these studies indicate the importance of offering combination HIV prevention, especially in the case of populations with a higher prevalence of PEPSE repetition, as well as the need to reinforce and develop public health policies aimed at improving adherence to PrEP for maximum effectiveness.

keywords: post-exposure prophylaxis, non-occupational post-exposure prophylaxis, pre-exposure prophylaxis, medication adherence, HIV prevention

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura do HIV	24
Figura 2 – Taxa de detecção de aids e razão de sexos por ano, 2010-2020, Brasil	27
Figura 3 - Proporção de novos casos de HIV em 2020, em populações-chave, no Mundo e na América Latina.....	30
Figura 4 - Mandala de prevenção combinada do HIV	35
Figura 5 - Exemplos de definição de uma pessoa que repetiu PEPSE ou que não repetiu PEPSE no período avaliado	60
Figura 6 - Método de cálculo da prevalência da PEPSE	62
Figura 7 - Método de cálculo da proporção anual de pessoas que repetiram a PEPSE	62
Figura 8 - Processo de seleção de pessoas no estudo de acordo com os critérios de inclusão	76
Figura 9 - Modelo de regressão <i>joinpoint</i> da prevalência mensal de pessoas que fizeram uso da profilaxia pós-exposição ao HIV para exposições sexuais consentidas no Brasil (2011-2019).....	80
Figura 10 - Esquemas de profilaxia pós-exposição para exposição sexual consentida (PEPSE) mais frequentemente usados no Brasil (2011-2019)	81
Figura 11 - Modelo de regressão <i>joinpoint</i> da proporção anual de pessoas que repetiram a profilaxia pós-exposição para exposição sexual consentida (PEPSE) no Brasil (2011-2019).....	82
Figura 12 - Processo de seleção de pessoas de acordo com os critérios de inclusão	105

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número e percentual de dispensação de PEP por tipo de unidades dispensadoras no Brasil (2011-2019).....	75
Tabela 2 - Prevalência de pessoas que repetiram a profilaxia pós-exposição ao HIV para exposição sexual consentida (PEPSE) de acordo com as características das pessoas e das Unidades Dispensadoras de Medicamentos em 2018, Brasil (N = 46.234)	85
Tabela 3 - Características basais das pessoas que utilizaram PrEP incluídas no estudo (N= 5.131).....	110
Tabela 4 - Características das pessoas de acordo com o percentual de dias cobertos considerando um ponto de corte de 60% para adesão à profilaxia pré-exposição (PrEP) (N = 5.131)	112
Tabela 5 - Modelo final de regressão logística mutuamente ajustado predizendo a probabilidade de adesão (PDC \geq 60%) à Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) de acordo com características das pessoas e dos serviços de saúde (N = 4.737).....	114

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo	49
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

+ssRNA	ácidos ribonucleicos de cadeia simples e polaridade positiva
3TC	lamivudina
AAPC	variações percentuais anuais médias
aOR	<i>adjusted odds ratio</i> - razão de chances ajustada
APC	variação percentual anual
ATV/R	atazanavir/ritonavir
AUROC	área sob a curva de características operacionais do receptor
AZT	zidovudina
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
CMA	<i>continuous multiple-interval measures of medication gaps</i> - medidas contínuas de múltiplos intervalos de medicação
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CPF	Cadastro de Pessoa Física
CTA	centro de testagem e aconselhamento
CRT/ CTR	centro de referência e treinamento
DCCI	Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
DTG	dolutegravir
ECOART	Efetividade da Terapia Antirretroviral em Pessoas Vivendo com HIV no Brasil
FEM-PrEP	profilaxia Pré-Exposição apenas para mulheres
GEADIC	Grupo de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de Doenças Infecciosas
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i> - terapia antirretroviral altamente ativa
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HSH	homens que fazem sexo com homens
HTLV-1	vírus t-linfotrópico humano tipo 1
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
I=I	indetectável é igual a intransmissível

IC	intervalo de confiança
ITRN	inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNN	inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos
IP	inibidores da protease
IIN	inibidores da integrase
IST	infecção sexualmente transmissível
LPV	lopinavir
NC	proteína do nucleocapsídeo
Nef	fator de regulação negativa
PDC	proporção de dias cobertos
PEP	profilaxia pós-exposição ao hiv
PEPSE	profilaxia pós-exposição ao hiv para exposição sexual consentida
PrEP	profilaxia pré-exposição ao hiv
RAL	raltegravir
Rev	regulador do vírion
SAE	serviço de assistência especializada
Siclom	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Siscel	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV
SUS	Sistema Único de Saúde
Tat	transativador de transcrição
TARV	terapia antirretroviral
TDF	fumarato de tenofovir desoproxila
TRIPS	<i>Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights</i> - Acordo sobre aspectos dos Direitos de Propriedade intelectual relacionados ao comércio
UDM	unidade Dispensadora de Medicamentos
UNAIDS	Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids
URE	unidade de referência em exposição
VIF	fator de infectividade viral
Vpr	proteína viral r

APRESENTAÇÃO

A tese está apresentada no formato de artigo contendo dois estudos científicos, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VIII, Art. 64, Parágrafo 1º.

O presente trabalho integra o Projeto ECOART (Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV/ leishmaniose visceral no Brasil). O Projeto ECOART faz parte do Grupo de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de Doenças Infecciosas (GEADIC).

Este volume contém:

1. Considerações iniciais, com a fundamentação teórica;
2. Objetivos da tese, que foram respondidos em dois estudos;
3. Apresentação da metodologia para os estudos 1 e 2. Essa seção é destinada a maior exploração de métodos que não puderam ser inseridos nos estudos por limitação de palavras dos periódicos científicos;
4. Apresentação dos estudos 1 e 2 e suas referências no formato do periódico científico. O estudo 1 foi aprovado pelo periódico *AIDS and Behavior*. O estudo 2 será submetido após a arguição da banca de doutorado.
5. Considerações Finais, em que são exploradas inferências novas e retomados aspectos importantes da tese.
6. Conclusão.
7. Referências bibliográficas utilizadas.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	22
1.1.	História natural da infecção pelo HIV	23
1.2.	Dados epidemiológicos do HIV – antes e agora	25
1.3.	Dos 4H às populações-chave.....	27
1.4.	A transmissão do HIV: exposição de risco e material biológico	30
1.5.	Prevenção combinada do HIV – um novo olhar sob a prevenção.....	33
1.6.	Eis que surgem os antirretrovirais	36
1.7.	A PEP	39
1.8.	A PrEP	42
1.9.	Adesão ao tratamento	45
1.10.	Assistência às pessoas que vivem com HIV no SUS e sistemas de gestão de insumos	50
2	OBJETIVOS	54
2.1.	Objetivo geral	55
2.2.	Objetivos específicos	55
3	MÉTODOS.....	56
3.1.	Fonte de dados	57
3.2.	Estudo 1 - Tendências da profilaxia pós-exposição ao HIV para exposições sexuais consentidas no Brasil (2011-2019).....	58
3.2.1.	<i>Preparação dos dados.....</i>	<i>58</i>
3.2.2.	<i>Critérios de inclusão e exclusão</i>	<i>59</i>
3.2.3.	<i>Identificação de pessoas que repetiram a PEPSE.....</i>	<i>60</i>
3.2.4.	<i>Análises de tendências.....</i>	<i>61</i>
3.2.5.	<i>Esquema terapêutico da PEPSE</i>	<i>62</i>
3.2.6.	<i>Características das pessoas com dispensação da PEPSE em 2018.....</i>	<i>63</i>
3.3.	Estudo 2 - Adesão à profilaxia diária da PrEP no Brasil: um estudo de coorte nacional desde a implantação.....	64
3.3.1.	<i>Preparação dos dados.....</i>	<i>64</i>
3.3.2.	<i>Critérios de inclusão e exclusão</i>	<i>65</i>
3.3.3.	<i>Medida de adesão à PrEP</i>	<i>66</i>
3.3.4.	<i>Covariáveis.....</i>	<i>67</i>
3.3.5.	<i>Análise estatística.....</i>	<i>67</i>
3.3.6.	<i>Análise de sensibilidade</i>	<i>68</i>
4	ARTIGOS DE RESULTADOS	69

4.1.	Estudo 1: Tendências da profilaxia pós-exposição ao HIV para exposições sexuais consentidas no Brasil (2011-2019).....	70
4.1.1.	<i>Resumo</i>	71
4.1.2.	<i>Introdução</i>	71
4.1.3.	<i>Métodos</i>	74
4.1.3.1.	Fontes de dados e cobertura.....	74
4.1.3.2.	Critério de inclusão.....	75
4.1.3.3.	Identificação de pessoas que repetiram a PEPSE.....	76
4.1.3.4.	Análises de tendências.....	77
4.1.3.5.	Esquema terapêutico da PEPSE.....	78
4.1.3.6.	Características das pessoas com dispensação-índice da PEPSE em 2018 e das UDM.....	78
4.1.3.7.	Ética.....	79
4.1.4.	<i>Resultados</i>	79
4.1.4.1.	Tendências do uso da PEPSE.....	79
4.1.4.2.	Esquemas terapêuticos da PEPSE.....	81
4.1.4.3.	Tendência do uso repetido da PEPSE.....	81
4.1.4.4.	Características das pessoas com dispensação-índice da PEPSE em 2018.....	83
4.1.5.	<i>Discussão</i>	86
4.1.6.	<i>Conclusão</i>	91
4.1.7.	<i>Referências</i>	92
4.2.	Estudo 2: Adesão à profilaxia diária de pré-exposição ao HIV (PrEP) no Brasil: um estudo de coorte nacional desde a implantação.....	98
2.2.1.	<i>Resumo</i>	99
2.2.2.	<i>Introdução</i>	100
2.2.3.	<i>Métodos</i>	102
2.2.3.1.	Período de análise e critérios de inclusão.....	103
2.2.3.2.	Medida de adesão à PrEP.....	105
2.2.3.3.	Covariáveis.....	106
2.2.3.4.	Análise estatística.....	106
2.2.3.5.	Análise de sensibilidade.....	107
2.2.3.6.	Ética.....	108
2.2.4.	<i>Resultados</i>	109
2.2.4.1.	Análise de sensibilidade.....	114
2.2.5.	<i>Discussão</i>	115

2.2.6. Conclusão	120
2.2.7. Referências	120
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	126
6. CONCLUSÕES.....	133
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
APÊNDICE A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	153
ANEXO A - Formulário de Solicitação de Medicamentos – Profilaxia, para PEP versão Dezembro 2017	156
ANEXO B - Formulário de Cadastramento de Usuários SUS – PrEP, versão Janeiro de 2018	158
ANEXO C – Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi 10.1007/s10461-022-03737-y.....	160

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Passei a me relacionar com outras pessoas e conheci o pai do meu filho. contei para ele que tinha o HIV, mas em uma das relações o preservativo rompeu e eu engravidei. O chefe do posto médico em que eu fazia o tratamento gritou comigo, me chamando de irresponsável e dizendo que eu estava proliferando o vírus. Eu tentava explicar que usava camisinha e que o que tinha acontecido foi um acidente. Saí de lá arrasada, pensei até em tirar meu filho.

Fui acolhida pelo Hospital Universitário de Brasília. Só ali me tranquilizei. Tive meu filho e ele nasceu sem o vírus.

Heliana Moura, assistente social de um serviço de referência em HIV.

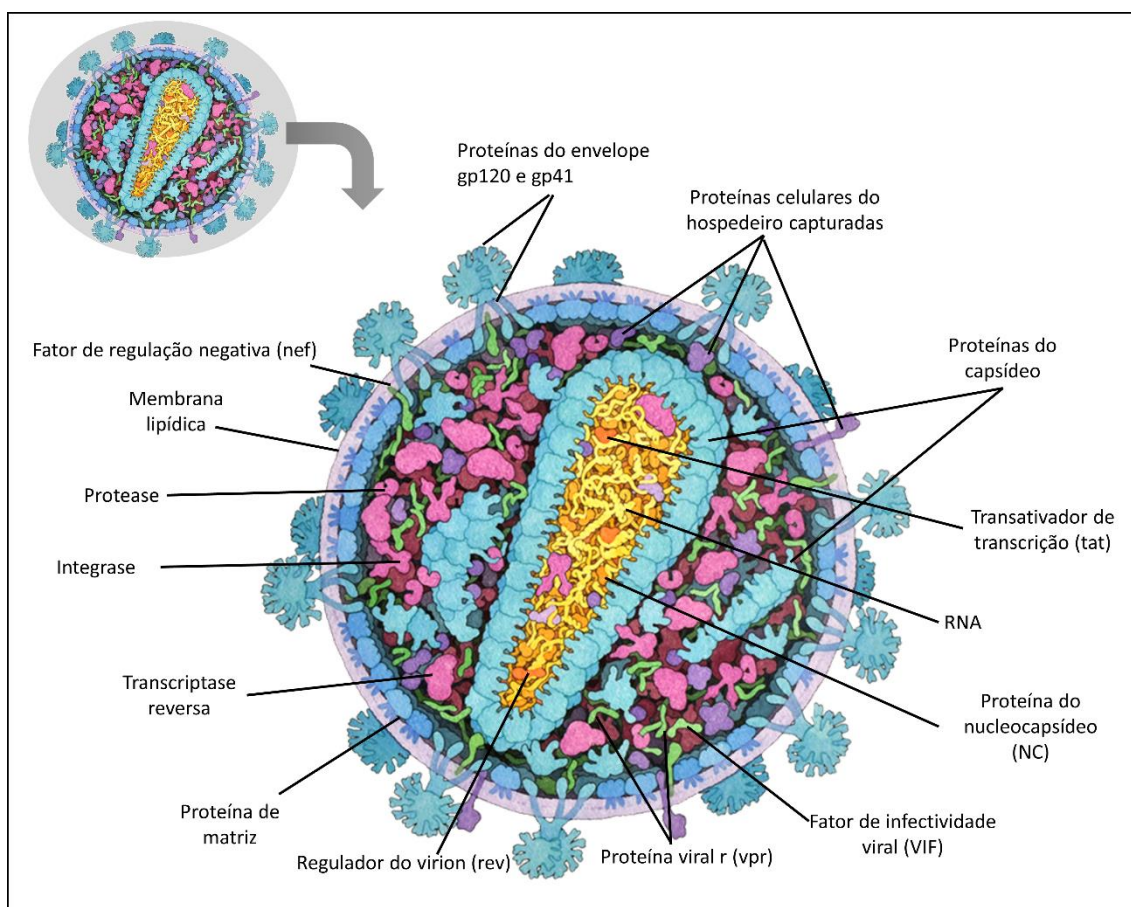
Fonte: SANTOS, R. Dia Mundial de Combate à Aids: mulheres contam como convivem com o vírus. Disponível em: <https://www.uol.com.br/universa/noticias/redacao/2021/12/01/mulher-que-vivem-com-hiv.htm>. Acesso em 08 de julho de 2022.

1.1. História natural da infecção pelo HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus pertencente ao gênero *Lentivirus* e família *Retroviridae*. As partículas virais da família *Retroviridae* são esféricas e medem entre 80 e 110 nm de diâmetro. Possuem duas moléculas iguais de ácidos ribonucleicos de cadeia simples e polaridade positiva (+ssRNA). O seu capsídeo (Figura 1) é um cone truncado e revestido por um envelope lipoproteico, com projeções curtas que se ligam aos receptores das células para invadi-las (DUFAIT et al., 2012).

Atualmente, se conhecem dois tipos de HIV, o HIV-1 e HIV-2, que se assemelham muito geneticamente. O HIV-1 apresenta uma distribuição mundial, enquanto HIV-2, geralmente de menor virulência, é mais comum na população africana, mas não se restringe a ela. Ambos seguem uma estrutura genética similar (gag-pol-env), no entanto, o HIV-1 apresenta o gene VPU (semelhante ao vírus da imunodeficiência símia dos chimpanzés), enquanto o HIV-2 apresenta o gene VPX (como o vírus da imunodeficiência símia dos mangabeys fuliginosos). Os genes VPU e VPX contribuem para a liberação viral das células infectadas e evasão da resposta imune (NICOLÁS et al., 2015; SUNSERI et al., 2011).

Figura 1 – Estrutura do VÍRUS HIV



Fonte: PDB-101 [s.d.] (adaptado)

O vírus se multiplica a partir da invasão de células do sistema imune, especificamente os linfócitos T CD4+, macrófagos, células dendríticas e células da micróglia. Em cerca de zero a 15 dias após a infecção pelo HIV, pode ocorrer a Síndrome Retroviral Aguda, isto é, um aumento expressivo da carga viral e redução do número de linfócitos T CD4+, usualmente acompanhado por febre alta, sudorese, *rash* cutâneo, mialgia e linfonodomegalia (HOENIGL et al., 2016). Após a fase aguda, o indivíduo entra em um período de latência que pode durar até cerca de dez anos. Com o tempo, a replicação do HIV no indivíduo ocasiona uma redução do nível de linfócitos T CD4+ e aumento da carga viral até

ocasionar a terceira fase, a aids (ROWLAND-JONES, 2003). Na aids, há o surgimento de doenças por infecções com menor incidência em pessoas imunocompetentes, como pneumocistose, tuberculose, criptococose e candidíase. Também pode ocorrer neoplasias como o sarcoma de Kaposi, o linfoma não Hodgkin e manifestações patológicas causadas pelo citomegalovírus (TANAKA et al., 2021). Na aids, a contagem de linfócitos T CD4+ situa-se abaixo de 200 células/mm (ROWLAND-JONES, 2003).

1.2. Dados epidemiológicos do HIV – antes e agora

A infecção pelo HIV possui uma distribuição mundial: estimou-se que havia 37,7 milhões de pessoas vivendo com HIV em todo o planeta em 2020. Desses, 20,6 milhões (54,6%) eram das populações da África Oriental e Austral; 8,7 milhões (23,0%) eram gays ou outros homens que fazem sexo com homens (HSH); e 4,1 milhões (11,1%) eram trabalhadores do sexo (UNAIDS, 2021).

O primeiro caso de aids no Brasil foi diagnosticado em 1982 (PREFEITURA DE SÃO PAULO, 2021). De acordo com os dados divulgados pelo Ministério da Saúde, em 1986, havia 1.120 casos de aids notificados (BRASIL, 2021a). A primeira fase da epidemia (até 1986) concentrou os casos em homo/bissexuais, em sua maioria, com maior nível de escolaridade. Os casos eram, em sua maior parte, da região Sudeste (85%). O aumento de infecções em pessoas que usavam drogas injetáveis e heterossexuais marcava a segunda fase (de 1987 a 1992). No pós-1992, acentuou-se a transmissão heterossexual, notadamente entre as mulheres, e com escolaridade até o primeiro grau. Ressalta-se que o

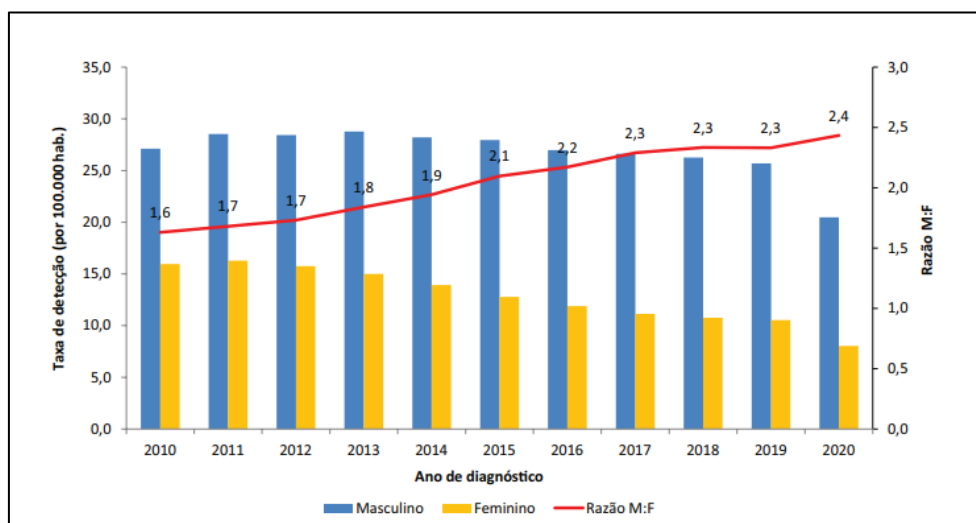
aumento de casos em um grupo não significou a redução de casos em outro (BRASIL, 1994; FONSECA; SZWARCOWALD; BASTOS, 2002).

No mundo, após o pico de novas infecções em 1997 (2,9 milhões), houve uma tendência de queda, atingindo o valor de 1,5 milhões em 2020. Da mesma maneira, o número de mortes relacionadas a aids em nível mundial tende a diminuir, de 1,7 milhões em 2004 para 680.000 em 2018 (UNAIDS, 2019, 2021). Entre 2010 e 2020, tanto a América Latina quanto o Brasil apresentaram uma estabilidade no total de casos novos por ano. No entanto, estimou-se que houve 100.000 novos casos de infecção na América Latina e 48.000 no Brasil em 2020, o que significa que, aproximadamente, a cada dois casos de infecção pelo HIV entre latino-americanos no período, um era brasileiro (UNAIDS, 2021). O total de novas infecções do Brasil anualmente representa, aproximadamente, a população da cidade de Diamantina em 2020 (IBGE, 2020). Em relação ao total de pessoas vivendo com HIV, o Brasil também se destaca. Em 2020, estimou-se que havia 2,1 milhões de pessoas vivendo com HIV na América Latina, das quais 930.000 viviam no Brasil (UNAIDS, 2021).

Conforme dados do Boletim Epidemiológico de 2021 de HIV/Aids do Ministério da Saúde, os homens concentravam 74,3% dos casos notificados em 2021 no país. A razão de sexos para casos de aids (Figura 2) está aumentando conforme os anos (2008-2021), ou seja, está se tornando cada vez mais marcante a diferença entre a frequência de casos de aids em homens e em mulheres, com maior proporção entre os homens. É necessário destacar, ainda, a importância dos jovens adultos para a epidemia de HIV, pois as pessoas com idade entre 20-29 anos, além de serem a faixa etária com maior número de casos de HIV em

2020 (12.696 – 38,8%), também foi a que possuíam a maior razão de sexos para casos de aids (4,0) (BRASIL, 2021a).

Figura 2 – Taxa de detecção de aids e razão de sexos por ano, 2010-2020, Brasil



Fonte: (BRASIL, 2021a)

1.3. Dos 4H às populações-chave

A interpretação equivocada de limitados dados epidemiológicos produziu representações estigmatizantes sobre a aids. No início da epidemia, a doença foi denominada por jornais ao redor do mundo de “peste gay”, “câncer rosa” ou, na linguagem científica, *Gay-Related Immune Deficiency* – imunodeficiência relacionada a gays, em português (CARVALHO; AZEVÊDO, 2019).

Em 1983, na ausência de informações sobre o que causava a aids e com base em dados epidemiológicos disponíveis, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (em inglês, *Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) listou os principais grupos considerados vulneráveis na

época, sendo esses os parceiros sexuais de indivíduos com aids; homens homossexuais ou bissexuais sexualmente ativos com múltiplos parceiros; haitianos nos Estados Unidos; pessoas que usavam drogas injetáveis; pessoas com hemofilia; e parceiros sexuais de indivíduos com risco aumentado de aids (CDC, 1983).

Em pouco tempo, foi adotado o termo "clube dos 4-H" para as pessoas em risco de desenvolver aids: homossexuais, hemofílicos, pessoas que usavam heroína e haitianos (FEE; KRIEGER, 1993). Posteriormente, adicionou-se o quinto H, de *hookers* – trabalhadores do sexo (GOLDSTEIN; MANLOWE, 1997), chamada no Brasil de “doença dos 5H” (BRASIL, 2018b). Essa definição tirou o foco dos comportamentos e centralizou nos indivíduos, induzindo uma diferenciação entre “nós” e “eles”. Essa diferenciação gerou uma intensa estigmatização dos haitianos e culpabilização dessas populações pela aids. Além disso, a divisão, pela mídia, em dois grupos: o das "vítimas inocentes", como hemofílicos e crianças; e, por implicação, os demais eram vistos como "culpados" (FEE; KRIEGER, 1993).

Outro termo que foi popularizado na década de 1980 foi “grupos de risco”, que também se tornou estigmatizante. O termo favorecia a exclusão social de certos grupos populacionais que não eram bem aceitos pela sociedade da época (SCHILLER; CRYSTAL; LEWELLEN, 1994).

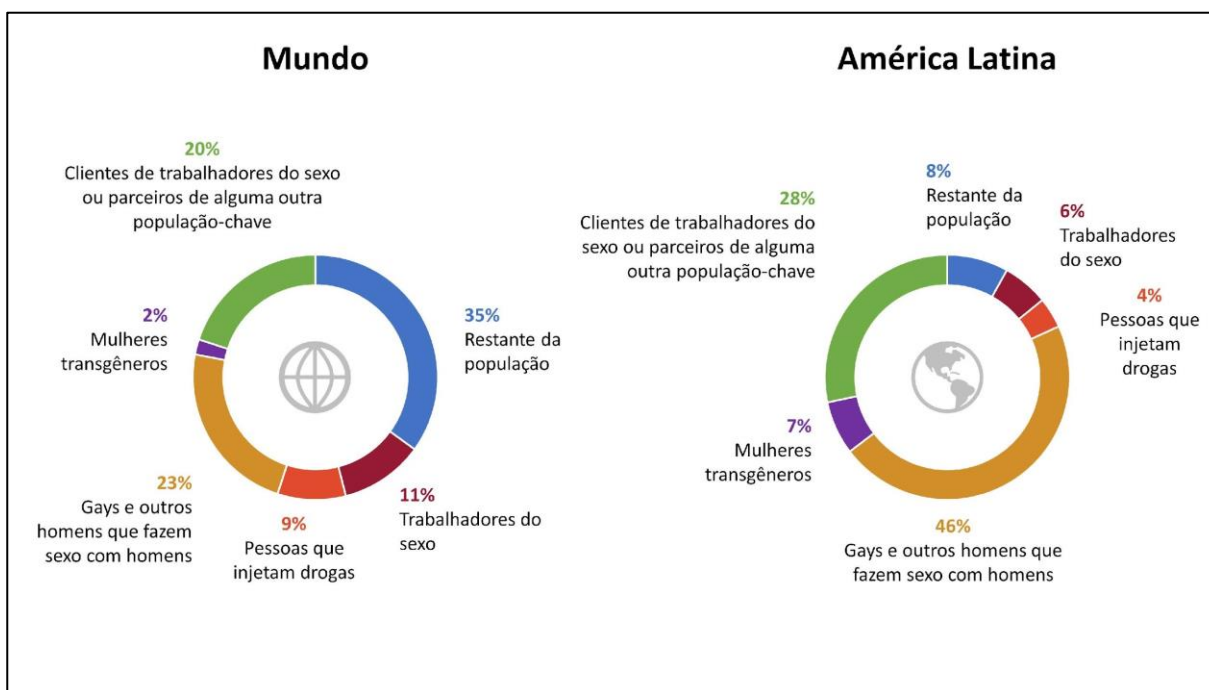
De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (UNAIDS), é melhor que sejam escolhidos termos que se concentrem em comportamentos específicos e não em grupos de pessoas (UNAIDS, 2007).

Assim, em 2007, o UNAIDS adotou o termo “populações-chave”, pois certas populações são chave para a manutenção da dinâmica da epidemia e para o direcionamento de ações de resposta pelos governos. O termo “populações-chave” é adotado, pelo menos, desde 2013 em publicações governamentais brasileiras (BRASIL, 2013a).

Para o Ministério da Saúde, as populações-chave no Brasil são os segmentos populacionais mais vulneráveis ao HIV e que apresentam prevalência superior à média nacional, que é de 0,4%. Essas populações, alvo de ações direcionadas para o controle da epidemia, são: gays e outros HSH; pessoas trans; pessoas que usam álcool e outras drogas; pessoas privadas de liberdade e trabalhadores do sexo (BRASIL, 2020a).

Outro aspecto importante em relação as populações-chave é a distinção em que contribuem para a epidemiologia do HIV em diferentes regiões geográficas. Por exemplo, os gays e outros HSH representaram 46% das novas infecções na América Latina em 2020 (Figura 3), enquanto, no mundo, essa proporção foi de 23% (UNAIDS, 2021).

Figura 3 - Proporção de novos casos de HIV em 2020, em populações-chave, no Mundo e na América Latina



Fonte: UNAIDS, 2021 (adaptado)

Além das populações-chave, o Ministério da Saúde adota o termo “populações prioritárias”, ou seja, outros segmentos populacionais vulneráveis que influenciam a dinâmica da epidemia de HIV no país, e que também devem ser alvo de políticas públicas relacionadas. São populações prioritárias: jovens, negros, indígenas ou pessoas em situação de rua (BRASIL, 2017c).

1.4. A transmissão do HIV: exposição de risco e material biológico

A infecção de uma pessoa pode ser devido a ocorrência simultânea de dois fatores: a exposição de risco (sexuais, percutânea, contato com mucosas/pele não íntegras ou percutânea) e a presença de determinados fluidos biológicos, principalmente o sêmen, sangue ou fluidos vaginais contendo o vírus HIV (BRASIL, 2018a; CDC, 2019).

Por meio de um estudo, foi estimado o risco de transmissão do HIV, considerando que os materiais biológicos contenham o vírus. Para cada 10.000 exposições por transfusão de sangue, haverá transmissão do HIV para 9.250 exposições. Para transmissão mãe-filho, esse número cai para 2.260; na relação sexual pênis-ânus receptiva é 138; compartilhamento de seringas no uso de drogas injetáveis é 63; acidentes percutâneos com exposição a material biológico é 23; relação sexual pênis-ânus insertiva, 11; relação sexual pênis-vagina receptiva, oito; e relação sexual pênis-vagina insertiva, quatro. O risco de transmissão para o sexo oral receptivo e insertivo é bastante baixo, no entanto, maior que zero, sendo necessários mais estudos para ser estimado (PATEL et al., 2014).

Há outras formas incomuns, como comer alimentos que foram pré-mastigados por uma pessoa vivendo com HIV e contendo sangue dela; ou ser mordido de forma grave por uma pessoa vivendo com HIV. Lágrimas, suor, picadas de inseto, compartilhamento de toalhas, comida ou assento sanitário não transmite o HIV (CDC, 2019). Deve-se esclarecer que, hoje, a probabilidade de transmissão por transfusão sanguínea é muito baixa, dado o rastreamento feito pelos hemocentros e bolsas de sangue doadas no Brasil desde o ano de 1987 (BRASIL, 2004). De acordo com informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), a principal via de transmissão do HIV no país é a sexual, representando 83,1% dos casos notificados (BRASIL, 2021a).

Existe uma diversidade de motivações humanas relacionadas aos comportamentos de risco para a transmissão do HIV. Podem ser citadas, por exemplo, reprodução, desejo, pressão dos colegas, prazer, dependência física

ou psicológica, autoestima, amor, acesso a bens materiais, obrigação, coerção e força, hábito, papéis de gênero, costumes e cultura (COATES; RICHTER; CACERES, 2008).

Em um estudo foi relatado que as principais razões para se fazer sexo são (da mais frequente para a menos): (i) atração pura pela outra pessoa; (ii) sentir prazer físico; (iii) expressão de amor; (iv) se sentir desejado pelo outro; e (v) aumentar a profundidade do relacionamento. As cinco razões menos frequentes foram (da menos para a mais frequente): (i) eu queria transmitir para a outra pessoa uma infecção sexualmente transmissível (IST); (ii) alguém me ofereceu dinheiro para isso; (iii) eu queria ganhar uma promoção; (iv) era um rito de iniciação para um clube ou organização; e (v) eu queria conseguir um emprego (MESTON; BUSS, 2007).

É importante destacar que os comportamentos sexuais de riscos podem variar conforme o tempo e a frequência. Em um serviço de emergência francês foi observado um aumento no número de pessoas que afirmavam ter feito sexo sem preservativo (2006 a 2012). Entre HSH, esse aumento foi de 228%, enquanto entre os heterossexuais, o aumento foi de 68% (CASALINO et al., 2014).

Por fim, há de se destacar que os comportamentos de riscos podem ganhar novas facetas conforme o contexto histórico e sociocultural. Por exemplo, observa-se, atualmente, uma crescente associação entre o uso de drogas e ter relações sexuais, a exemplo da prática de sexo químico (do inglês: *chemsex*), que envolve o uso de substâncias químicas para melhorar o “desempenho sexual” e/ou prolongar o prazer (SEWELL et al., 2018). Em um estudo brasileiro,

foi avaliada a prevalência de comportamentos sexuais de risco em estudantes ingressantes no ensino superior maiores de 18 anos. Foi observado que 37% tiveram sua primeira relação antes dos 15 anos. Durante a última relação, 15% utilizaram alguma bebida alcóolica, 2,7% alguma droga ilícita e 5,8% ambos; 23% tiveram dois ou mais parceiros sexuais nos últimos três meses; e 45% não utilizaram preservativos na última relação sexual (GRÄF; MESENBURG; FASSA, 2020).

1.5. Prevenção combinada do HIV – um novo olhar sob a prevenção

Diminuir a incidência de casos de HIV não é um objetivo que pode ser alcançado com estratégias simples. Medidas de intervenção implementadas a partir de meados da década de 1990 baseadas na estratégia de informação – educação – comunicação provocaram efeitos menores do que os desejados para o controle da epidemia. Esse resultado indica que ações baseadas apenas na mudança do comportamento individual eram insuficientes para reduzir a transmissão do vírus (HANKINS; DE ZALDUONDO, 2010).

A partir de 2003, foi introduzida a ideia de usar todas as intervenções preventivas de forma conjunta para obter um efeito protetor máximo. Na XVII Conferência Internacional sobre aids, em 2008, reforçou-se a necessidade de se realizar a prevenção combinada do HIV, isto é, empregar simultaneamente múltiplas intervenções a fim de reduzir o número de casos de HIV (MYKHALOVSKIY; BROWN; KORT, 2009).

Uma estratégia de redução de risco (por exemplo, redução de parceiros) não deve ser enfatizada em detrimento de outra (por exemplo, uso de preservativo),

uma vez que as pessoas irão optar por estratégias que melhor se adaptarem às suas necessidades e aos seus hábitos (COATES; RICHTER; CACERES, 2008). Em sumário, prevenção combinada significa informar aos indivíduos que eles estão em posição de escolher por si mesmos, em momentos diferentes da vida, maneiras para reduzir o risco de se expor, ou expor os outros ao HIV (UNAIDS, 2004).

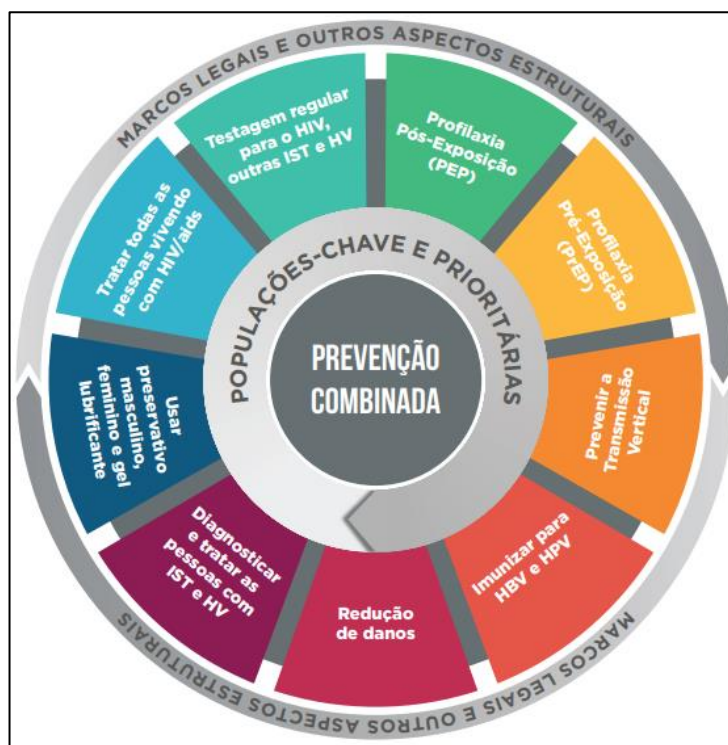
A prevenção combinada do HIV se divide em estratégias estruturais, biomédicas e comportamentais. Por meio das medidas estruturais, procuram-se mudar o contexto socioeconômico que estruturalmente predispõe à vulnerabilidade ou risco. Nas intervenções biomédicas, foca-se em bloquear ou reduzir a transmissão do vírus por meio de tecnologias em saúde. Por fim, nas estratégias comportamentais, foca-se nos indivíduos, casais, famílias, grupos ou redes de pares, instituições e comunidades inteiras de modo a alterar comportamentos de risco (COATES; RICHTER; CACERES, 2008).

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2017c) preconiza diversas formas de prevenção combinada do HIV, que é apresentada graficamente na forma de uma mandala (Figura 4):

- Biomédicas: fornecimento de preservativos masculinos e femininos associados ao gel lubrificante à base d'água; profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP); profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP); imunização para IST e hepatites B e A; terapia antirretroviral (TARV) para evitar a transmissão vertical e sexual, dentre outras;

- Comportamentais: incentivo ao uso de preservativos e lubrificantes; incentivo à testagem; redução de danos para as pessoas que usam álcool e outras drogas; redução de danos para as pessoas que usam silicone industrial e hormônios, dentre outras;
- Estruturais: promoção de ações de enfrentamento ao estigma e discriminação, como racismo, machismo, homofobia, transfobia e outras formas de exclusão; promoção e defesa dos Direitos Humanos; diminuição das desigualdades socioeconômicas e outras.

Figura 4 - Mandala de prevenção combinada do HIV



Fonte: BRASIL, 2020b

1.6. Eis que surgem os antirretrovirais

Os antirretrovirais, isto é, os fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV, propiciaram longevidade e melhoria da qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV (PIMENTEL et al., 2020; WANDELER; JOHNSON; EGGER, 2016). Com a TARV, foi possível que pessoas vivendo com HIV com carga viral indetectável (menor que 200 cópias/mm³) e em adesão ao tratamento tivessem um risco muito pequeno, a ponto de ser desconsiderado, de transmitir o vírus por vias sexuais sem o uso de preservativos, isto é, indetectável = intransmissível (I=I) (BAVINTON et al., 2018; COHEN, M. S. et al., 2011; RODGER et al., 2016, 2019; UNAIDS, 2018). Além disso, se pôde empregar os antirretrovirais em estratégias de prevenção, como poderá ser visto nas próximas seções desta tese. O advento e fornecimento público da TARV é oriundo de inovações da indústria farmacêutica e da luta de movimentos sociais (BARROS; VIEIRA-DASILVA, 2017).

A zidovudina, o primeiro antirretroviral aprovado para comercialização, um inibidor da transcriptase reversa análogo a nucleosídeo (ITRN), foi aprovado pelos Estados Unidos para o tratamento da infecção pelo HIV em 1987. A partir de 1996, com o surgimento de antirretrovirais de outras classes terapêuticas, como os inibidores de protease (IP), foi possível estabelecer a terapia antirretroviral altamente ativa, do inglês, *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), que consiste no uso concomitante de três fármacos, sendo dois ITRN (que formam a terapia de suporte, ou do inglês, *backbone*) e mais um de outra

classe farmacológica (que constituem o agente central, ou do inglês, *core agent*) (VELLA et al., 2012).

Todavia, naquela época, o tratamento envolvia o uso de muitos comprimidos. Em 1998, as pessoas vivendo com HIV podiam utilizar, em média, 10 comprimidos de antirretrovirais por dia, em regimes de tratamento com, em média, três doses diárias (KRENTZ et al., 2012; VELLA et al., 2012). A HAART se popularizou com o nome de coquetel (ASCIERTO; MARINCOLA, 2011).

Com o avançar dos anos, fármacos com melhor perfil de segurança foram surgindo. Por exemplo, antigos ITRN, isto é, zidovudina, estavudina e didanosina, apresentavam alta potência para inibir a síntese do DNA mitocondrial em relação aos ITRN mais novos (lamivudina, tenofovir e abacavir). A toxicidade mitocondrial poderia resultar em miopatia, esteatose hepática, acidose láctica e lipodistrofia (BIRKUS; HITCHCOCK; CIHLAR, 2002).

As combinações atuais são menos influenciadas por inconstância na adesão ao tratamento, em parte devido à alta barreira genética à resistência aos fármacos (como os IP/ritonavir), definida como o número de mutações virais necessárias para uma perda clinicamente significativa de suscetibilidade a um antirretroviral. Além disso, os fármacos mais recentes possuem meias-vidas mais longas (isto é, maior tempo médio de permanência no organismo), como observado nos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN) (BAE et al., 2011; BOFFITO et al., 2020).

O Brasil assumiu um papel reconhecido internacionalmente no fornecimento de TARV no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme pode ser observado nos

marcos históricos abaixo (AVERT, 2014; BARROS; VIEIRA-DA-SILVA, 2017; BRASIL, 2019a, 2020; NUNES JÚNIOR; ITSUKO, 2018):

- 1988: o Ministério da Saúde inicia o fornecimento de medicamentos para tratamento das infecções oportunistas;
- 1991: fornecimento de zidovudina pelo Brasil, em contraste com outros países com uma prevalência semelhante de pessoas vivendo com HIV;
- 1993: o Brasil inicia a produção nacional de zidovudina genérica;
- 1996: a Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996, garante que todas as pessoas vivendo com HIV que precisam de TARV recebam-na por meio do SUS, sem necessidade de pagamento direto pelo usuário;
- 1999: a Lei dos Genéricos propicia a produção em larga escala de genéricos pela indústria nacional, antes do Brasil implementar o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS);
- 1999: início do fornecimento pelo SUS de PEP para exposições de risco ocupacionais; o número de diferentes antirretrovirais fornecidos no SUS aumentou para um total de 15 medicamentos;
- 2003: o Programa Brasileiro de IST/HIV/aids recebe prêmio de US\$ 1 milhão da Fundação Bill & Melinda Gates em reconhecimento às ações de prevenção e assistência no país, que possuía 150 mil pessoas em tratamento para HIV;
- 2007: licenciamento compulsório do efavirenz para uso público não-comercial;

- 2010: início da disponibilização de PEP para exposições sexuais consentidas;
- 2013: adoção da estratégia “testar e tratar” no Brasil, isto é, teste universal do HIV e tratamento o mais cedo possível das pessoas vivendo com HIV, independente da carga viral e CD4;
- 2015: início da distribuição de efavirenz + tenofovir + lamivudina em dose fixa combinada;
- 2015: uniformização do esquema preferencial adotado para PEP independentemente da circunstância de exposição de risco;
- 2017: adoção do dolutegravir + tenofovir + lamivudina como esquema de primeira linha para tratamento de pessoas vivendo com HIV e para PEP;
- 2017: início do fornecimento público da PrEP;
- 2019: publicização das primeiras recomendações pelo Ministério da Saúde para TARV com terapia dupla contendo dolutegravir + lamivudina;
- 2022: há no SUS 17 antirretrovirais diferentes, em apresentações farmacêuticas variadas em relação à dose, associação medicamentosa e forma farmacêutica.

1.7. A PEP

O uso de antirretrovirais como uma forma de prevenção foi proposta poucos anos após a comercialização da zidovudina, o que foi reforçado em estudos *in vitro* (IRVINE et al., 2015). A primeira utilização de PEP foi destinada aos profissionais de saúde que foram expostos à material biológico com alto risco de infecção para o HIV (HENDERSON; GERBERDING, 1989).

Em 1998, mesmo não recomendando uma terapia específica, o CDC sugere o uso de PEP por 28 dias para casos de estupro; uso de drogas injetáveis; rompimento de preservativo durante o sexo anal entre parceiros sorodiferentes; e amamentação de recém-nascidos por mães vivendo com HIV. A PEP, desde o final da década de 90, é categorizada em ocupacional e não ocupacional (CDC, 1998).

A PEP está em uso no Brasil desde 1999 (PEREIRA et al., 2020). Atualmente, é indicada nos casos em que: (i) o tipo de exposição e de material biológico é de risco para transmissão do HIV; (ii) o tempo transcorrido entre a exposição e o atendimento é menor que 72 horas; (iii) e a pessoa exposta é não reagente para o HIV no momento do atendimento. O estado sorológico da pessoa-fonte do material biológico contribui para a decisão da PEP, mas não é decisivo (BRASIL, 2022a).

O esquema preferencial para PEP é uma dose, uma vez ao dia, por 28 dias, de dolutegravir 50 mg + fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg/lamivudina 150 mg, por via oral. Em caso de contraindicação, o tenofovir pode ser substituído por zidovudina, o dolutegravir por atazanavir/ritonavir, e o atazanavir/ritonavir por darunavir/ritonavir. Há, ainda, esquemas especiais para gestantes até 11 semanas de gestação e crianças de até 12 anos de idade (BRASIL, 2022a).

Estudos caracterizaram o perfil de utilização PEP a fim de propor melhorias às atividades assistenciais, elucidar a situação da política, e analisar a efetividade da profilaxia. Por exemplo, em seis meses de acompanhamento de um centro que fornece PEP no Reino Unido, apenas oito mulheres cis ou transgênero

procuraram atendimento, contrastando com o total de 564 homens cisgênero no mesmo período – em sua grande maior parte, HSH (WHITLOCK; NWOKOLO; MCOWAN, 2015). Na China, foi observado um aumento na utilização de PEP não ocupacional entre 2018-2020, sendo que as pessoas que buscaram PEP estavam associadas ao histórico de relações sexuais com mulheres ou múltiplos parceiros (WANG et al., 2022).

Conforme dados do Painel PEP, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, o número de dispensações da profilaxia aumentou 540% entre 2011 e 2019. A proporção de dispensações por exposições sexuais consentidas aumentou de 30% em 2011 para 91% em 2019 (BRASIL, [s.d.]).

O uso de PEP e a soroconversão para HIV também foi avaliada em outros estudos. Em uma revisão sistemática, foram encontrados 14 estudos que, juntos, representam um total de 500 soroconversões de HIV entre 19.546 HSH que utilizaram PEP não ocupacional. Em nove dos 14 estudos foi relatada incidência de HIV em HSH após o uso de PEP não ocupacional, com mediana agrupada de incidência de 2,2 por 100 pessoas-ano. Em seis estudos foi relatado o intervalo entre o início da PEP não ocupacional e o diagnóstico de HIV, sendo que a maioria das soroconversões ocorreram após três meses de uso dos antirretrovirais. Esses achados implicam que as soroconversões possivelmente não estavam associadas à falha terapêutica da PEP, mas a outras exposições de risco após o uso da profilaxia (WANG et al., 2020)

Os indivíduos podem fazer mais que um uso de PEP, o que indica a existência de pessoas com exposição de risco repetida que poderiam ser acompanhados

de forma sistemática pelos serviços de saúde (BEYMER et al., 2014). Em Londres (Reino Unido), em seis meses, 5,9% dos indivíduos tiveram atendimento repetido por PEP sexual, sendo que 29 pessoas fizeram o uso de PEP por duas vezes; e três pessoas utilizaram três vezes (WHITLOCK; NWOKOLO; MCOWAN, 2015). Em Nairóbi (Quênia), a busca por PEP foi de 20% em 1.119 trabalhadoras do sexo, com o uso repetido em 3,7%. Contudo, se tratava de uma população-chave previamente instruída sobre HIV (IZULLA et al., 2016). Não foram encontrados dados que avaliassem o uso de PEP repetida a nível nacional no Brasil.

A PrEP poderia ser uma ferramenta mais apropriada para a prevenção ao HIV em indivíduos em uso repetido de PEP (ROLAND et al., 2011). No entanto, não foi estabelecida uma frequência de repetição de PEP nem um tempo de avaliação pelos quais se determine que um indivíduo possui maior risco de se infectar por HIV. Foi sugerido, empiricamente, que o uso repetido em um ano poderia ser razoável para indicar um risco elevado de transmissão passível de indicar a PrEP (BEYMER et al., 2014).

1.8. A PrEP

A PrEP é uma estratégia da prevenção combinada para reduzir o risco de adquirir a infecção pelo HIV por meio do uso de antirretrovirais (BAETEN et al., 2012; GRANT et al., 2010; SPINNER et al., 2016; THIGPEN et al., 2012). A PrEP com o uso conjunto de tefonovir e entricitabina oral foi aprovada nos Estados Unidos em 2012 (COELHO et al., 2019). No Brasil, há o fornecimento da PrEP pelo SUS desde dezembro de 2017, por meio da dose fixa combinada de

fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg e entricitabina 200 mg sob uso contínuo e diário. Até setembro de 2022, para ter acesso ao tratamento profilático, o indivíduo deveria pertencer a umas das seguintes populações: gays ou outros HSH; pessoas transgênero; trabalhadores do sexo; ou pessoas em relações sorodiferentes (BRASIL, 2018a). Porém, os indivíduos também deveriam ter um histórico de relação sexual anal ou vaginal sem uso de preservativo nos últimos seis meses; e/ou episódios recorrentes de IST; e/ou uso repetido de PEP (BRASIL, 2018a). Atualmente, é indicada para qualquer pessoa com mais de 14 anos, peso corporal igual ou superior a 35 kg, sexualmente ativas, com contextos de risco aumentado de aquisição da infecção pelo HIV (BRASIL, 2022b).

Muitos ensaios clínicos avaliaram o uso oral da PrEP com tenofovir e entricitabina. O primeiro foi o iPrEx, publicado em 2010, de grande impacto na literatura científica. Esse estudo foi um ensaio clínico randomizado placebo controlado com 2.499 mulheres transgênero ou homens cisgênero, ambos faziam sexo com homens, do Peru, Equador, África do Sul, Brasil, Tailândia e Estados Unidos. Identificou-se uma redução do risco relativo de infecção por HIV de 95% (GRANT et al., 2010).

Destacam-se outros estudos, como Partners PrEP, com casais heterossexuais do Quênia e Uganda (BAETEN et al., 2012); o TDF2 com heterossexuais da Botswana (THIGPEN et al., 2012); o Fem-PrEP com mulheres da África do Sul, Quênia e Tanzânia (VAN DAMME et al., 2012); o VOICE Study, com mulheres da África do Sul, Uganda e Zimbábue (MARAZZO et al., 2015); o PROUD, com gays e outros homens que fazem sexo com homens da Inglaterra

(MCCORMACK et al., 2016); e o HPTN 067/ADAPT com populações da África do Sul, Tailândia e Estados Unidos (GRANT et al., 2018).

Um fator crítico para a efetividade da PrEP é a adesão ao tratamento, os estudos FEM-PrEP e VOICE apresentam inefetividade do tratamento por causa de não adesão (VAN DAMME et al., 2012; MARAZZO et al., 2015). Após uma exposição de risco pode ocorrer soroconversão para HIV se uso da PrEP for irregular (GRINSZTEJN et al., 2018). Foi observado que a ingestão de, pelo menos, quatro comprimidos por semana propicia uma máxima eficácia para o esquema de uso contínuo em HSH (ANDERSON et al., 2012; GRANT et al., 2014).

O uso da profilaxia na vida real é cercado por barreiras, como mudar a rotina diária ou esquecer de tomar os comprimidos (MARINS et al., 2021). Além disso, em uma metanálise recente de estudos longitudinais, ensaios clínicos ou observacionais, encontrou que 35% de pessoas descontinuaram a profilaxia em um ano (ZHANG et al., 2022). Em um relatório do Ministério da Saúde, foi encontrado que 21% das pessoas em uso da PrEP, entre 2018 e 2021, reportaram não terem tomado diariamente os medicamentos no último atendimento clínico realizado (BRASIL, 2022c).

Outra maneira se utilizar a PrEP é por meio de um esquema de tratamento orientado por eventos, também chamada de “PrEP sob demanda”, isto é, dois comprimidos de dose fixa combinada de fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg + entricitabina 200 mg entre duas e 24 horas antes da relação sexual desprotegida; mais um comprimido 24 horas após a primeira ingestão; e mais um comprimido 48 horas após a primeira ingestão (2+1+1) (MOLINA et al.,

2015). A PrEP orientada a eventos é indicada pela Organização Mundial da Saúde para HSH que possuem, no máximo, duas relações sexuais por semana e conseguem se planejar para usar adequadamente os medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). No final de 2022, o Ministério da Saúde recomendou a PrEP orientada a eventos para: homens cisgêneros e pessoas trans designadas como sexo masculino ao nascer que não estejam em uso de hormônios à base de estradiol, ambos precisam ter um histórico de menor frequência de relações sexuais (BRASIL, 2022d).

Ressalta-se, por fim, que existem alternativas a PrEP por tenofovir + entricitabina em estudo e até em comercialização, com destaque para o cabotegravir 600 mg injetável (um inibidor da integrase), administrado inicialmente em duas injeções com um mês de intervalo e, posteriormente, a cada dois meses. O cabotegravir apresentou maior eficácia em prevenir a infecção pelo HIV em relação ao uso de tenofovir + entricitabina em homens cisgênero, mulheres transgênero ou mulheres cisgênero (COELHO et al., 2019; DELANY-MORETLWE et al., 2022; LANDOVITZ et al., 2021).

1.9. Adesão ao tratamento

Como abordado na seção anterior, a adesão é um fator crítico para a efetividade da PrEP. A adesão se refere à conformidade das atitudes do indivíduo em relação às recomendações feitas pelo prescritor em relação ao tempo, dosagem e frequência de ingestão dos medicamentos. Portanto, a adesão ao tratamento pode ser definida como a medida em que um paciente age de acordo com o intervalo e a dose prescritos de uma terapia. A conformidade é medida durante

um período e relatado como uma porcentagem (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003; CRAMER et al., 2008).

A adesão ao tratamento pode ser dividida em três fases: iniciação, implementação e persistência. A iniciação se refere a tomar a primeira dose de um medicamento prescrito. A implementação, que ocorre após a iniciação, é a medida em que o tratamento efetivamente é seguido por uma pessoa em relação ao regime prescrito para ela, do início até a última dose a ser tomada. Descontinuação se refere a quando as pessoas interrompem o tratamento por iniciativa própria, não tomando nenhuma dose a partir de então. A persistência, com foco também na continuidade do tratamento, expressa o tempo entre o início e a última dose. Em todas essas fases podem ocorrer incongruências, como atraso ou não-início do tratamento; implementação subótima do regime de dosagem (por exemplo, doses atrasadas, omitidas ou temporariamente interrompidas); ou interrupção precoce (não persistência). Cada fase cria desafios metodológicos relacionados a como o uso de medicamentos é operacionalmente definido, medido e analisado (DE GEEST et al., 2018).

Este trabalho é focado na fase de implementação do tratamento. A escolha do método de aferir essa adesão irá depender da praticidade, custo e capacidade de predição dos desfechos desejados (ALMEIDA-BRASIL et al., 2019; BERG; ARNSTEN, 2006), no caso, os níveis plasmáticos dos fármacos da PrEP que fornecem ótima efetividade contra a soroconversão por HIV (MARINS et al., 2019). Os métodos podem ser divididos em diretos e indiretos. Um exemplo de método direto é a dosagem metabólitos do tenofovir no sangue (MARINS et al., 2019). Entre os métodos indiretos, estão, por exemplo: o autorrelato de adesão,

com pouco custo, mas sujeito ao viés de memória e viés de desejabilidade social; e a análise de registro de dispensação de medicamentos, também de baixo custo e que pode ser empregada em nível populacional a partir de dados de sistemas de informação. Contudo, não diferencia não-adesão de interrupção de tratamento; e assume a posse do medicamento como *proxy* de consumo (BERG; ARNSTEN, 2006).

Por meio da análise de registro de dispensação de medicamentos é possível discriminar pessoas com e sem níveis de tenofovir no sangue necessários para efetividade ótima da PrEP, isto é, quatro dias em uma semana de ingestão diária do medicamento, o equivalente a 60% das doses recomendadas (MARINS et al., 2019). No contexto brasileiro, métodos indiretos para estimar a adesão por meio do registro de dispensações da PrEP podem ser empregados com a análise de dados gerados nos sistemas de informações governamentais, como será abordado na seção posterior.

A avaliação por registro de dispensação de medicamentos pode ser feita por diversos métodos (Quadro 2), divididos em Taxa de Posse de Medicamentos e Proporção de Dias Cobertos (PDC). Além disso, se dividem em Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (do inglês *continuous multiple-interval measures of medication availability/gaps* - CMA), que consideram fatores como (DIMA; DEDIU, 2017; VOLLMER et al., 2012):

- a janela de acompanhamento (*follow-up window*, isto é, o período total disponível no qual constam as dispensações para as pessoas incluídas);

- a janela de observação (*observation window*, isto é, o período dentro da janela de acompanhamento no qual a adesão será calculada);
- a inclusão da primeira e a última dispensação na avaliação, tendo em vista que o registro da primeira não indica, necessariamente, uma iniciação de uso dos medicamentos; e não é assegurado que as pessoas tomaram os medicamentos da última dispensação, pois não há uma próxima dispensação;
- a inclusão da posse de medicamentos analisados anteriormente ao início de seguimento;
- a possibilidade de haver medidas de adesão maiores que 100%;
- e a transferência do excesso de medicamentos para o intervalo que ocorre após a próxima dispensação.

Quadro 1 - Métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo

Método	CMA	Descrição
Taxa de Posse de Medicamentos	CMA1	Total de dias cobertos pelos medicamentos, <u>excluindo</u> a última dispensação da janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação. Pode resultar em uma estimativa maior que 100%.
	CMA2	Total de dias cobertos pelos medicamentos, <u>incluindo</u> a última dispensação da janela de observação, dividido pelo total de dias entre a primeira e a última dispensação. Pode resultar em uma estimativa maior que 100%.
	CMA3	CMA1 limitado a 100%.
	CMA4	CMA2 limitado a 100%.
Proporção de Dias Cobertos (PDC)	CMA5	Total de dias em que, teoricamente, houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias <u>entre a primeira e a última dispensação na janela de observação</u> (ie, <u>tempo de acompanhamento variável</u> para todos os indivíduos, a depender do total de dispensações disponíveis). Se houver novas dispensações dentro da janela de observação, a quantidade de comprimidos é adicionada após o fim do estoque oriundo da dispensação anterior. Limitado a 100%.
	CMA6	Total de dias em que teoricamente houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre a <u>primeira dispensação e o fim da janela de observação</u> (ie, <u>tempo de acompanhamento fixo</u> para todos os indivíduos). Se houver novas dispensações dentro da janela de observação, a quantidade de comprimidos é adicionada após o fim do estoque oriundo da dispensação anterior. Limitado a 100%.

Quadro 1 – Métodos indiretos de medição da adesão por registros de dispensações de acordo com as Medidas Contínuas de Múltiplos Intervalos de Medicação (CMA) e a descrição do cálculo (continuação)

Método	CMA	Descrição
Proporção de Dias Cobertos (PDC)	CMA7	Total de dias em que teoricamente houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre o início e fim da janela de observação (ie, período de acompanhamento fixo para todos os indivíduos). <u>Comprimidos em posse que são anteriores à janela de observação são adicionados à avaliação.</u> Se houver novas dispensações dentro da janela de observação, a quantidade de comprimidos é adicionada após o fim do estoque oriundo da dispensação anterior. Limitado a 100%.
	CMA8	Total de dias em que teoricamente houve uso dos medicamentos na janela de observação, dividido pelo total de dias entre o início e fim da janela de observação (ie, período fixo para todos os participantes). Todavia, se houver posse de medicamentos anteriores à janela de observação, o início da janela de observação é adiado até que seja finalizado o uso teórico dos medicamentos prévios. Limitado a 100%.
	CMA9	Semelhante a medidas CMA7 ou 8, porém distribui a sobra dos períodos anteriores para as dispensações subsequentes e permite avaliar a adesão em intervalos de acompanhamento intervalares (por exemplo, mensais)

Fonte: DIMA & DEDIU (2017); VOLLMER et al. (2012) (adaptado).

1.10. Assistência às pessoas que vivem com HIV no SUS e sistemas de gestão de insumos

O SUS é organizado em redes pelas quais diversos pontos, como as unidades de saúde, se comunicam em uma estrutura horizontal e poliárquica, e possui como ponto central a atenção primária. Dentre as redes de atenção à saúde, podem ser citadas a de urgência e emergência e a psicossocial. No entanto, não há uma rede de atenção à saúde específica para condições associadas ao HIV,

pois as ofertas de prevenção combinada e de cuidado contínuo ao HIV devem estar incorporadas às redes existentes e o cuidado deve ser integral (BRASIL, 2017a).

No entanto, destacam-se os serviços especializados em HIV, IST e hepatites, isto é, os Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA); os Serviços de Atenção Especializada (SAE); os Centros de Referência e Treinamento (CRT/CTR); e as Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM). Os CTA, SAE e CRT/CTR têm como objetivo a atenção às pessoas vivendo com IST, HIV ou Hepatites Virais, como também podem realizar testagem e oferecer as estratégias da prevenção combinada (BRASIL, 2013c).

As UDM realizam ações voltadas para a assistência farmacêutica, com a dispensação de antirretrovirais, medicamentos para infecções oportunistas, e para tratamento de reações adversas aos antirretrovirais; além de insumos de prevenção, como preservativos (BRASIL, 2013c). Até o dia 14 de julho de 2022, havia 1.279 UDM cadastradas no Brasil, sendo que 1.174 (91,7%) dispensavam utilizando o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) (BRASIL, 2022e).

O Siclom foi desenvolvido com o objetivo de gerenciar a logística dos medicamentos antirretrovirais no Brasil. O sistema é uma importante ferramenta para a obtenção de informações sobre a distribuição e o uso de medicamentos antirretrovirais em território nacional (BRASIL, 2013b).

Atualmente, o Siclom é um sistema dividido em dois ambientes, o Siclom gerencial e o Siclom operacional. No Siclom gerencial, há opções de controle de

estoque, programação de medicamentos, informações sobre o consumo mensal de medicamentos e outros relatórios gerenciais. No Siclom operacional há a possibilidade de realizar o cadastro de indivíduos, o controle de estoque e a dispensação de medicamentos relacionados ao HIV, como: (i) para gestantes vivendo com HIV; (ii) parturiente vivendo com HIV; (iii) recém-nascido de mãe vivendo HIV; (iv) PEP; (v) TARV; (vi) PrEP; (vi) zidovudina para vírus T-linfotrófico humano tipo 1 (HTLV-1); (vii) e isoniazida para indivíduo concomitantemente com HIV/tuberculose (BRASIL, 2013b, 2018c, 2018d).

Além das UDM, há instituições hospitalares no atendimento de urgências e emergências que fornecem PEP e registram a quantidade de medicamentos dispensados no Siclom. Esses serviços são denominados Unidade de Referência em Exposição (URE). Uma das diferenças entre as UDM e URE está no fato de que as URE registram as saídas de PEP sem identificação da pessoa a que se refere (BRASIL, 2013b). Um quinto das dispensações de PEP nos últimos anos ocorreram em URE (BRASIL, 2019b).

Outro sistema relacionado à gestão de insumos relacionados às pessoas vivendo com HIV é o Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (Siscel). O Siscel foi lançado em 1997 com a perspectiva de fornecer informações de laboratórios públicos sobre exames laboratoriais relacionados ao HIV. Ele contém informações sobre exames de carga viral do HIV e contagem de linfócitos T CD4+, parâmetros utilizados para acompanhamento de pessoas vivendo com HIV (BACON et al., 2004; PAZ; LUIZA; DHALIA, 2010).

Dados governamentais são uma importante fonte de informação para estudos em saúde e monitoramento das políticas públicas pela grande cobertura populacional. A partir de suas informações, é possível analisar uma população heterogênea e mais próxima do mundo real, com informação atualizada e por longos períodos de observação, sem custos adicionais para a coleta de dados.

Há a possibilidade de vincular várias fontes de informação (por exemplo, hospitalizações, atendimento ambulatorial, prescrição de medicamentos e outros); fornecer informações sobre prevalência e incidência; e analisar desfechos de morbimortalidade, de farmacoepidemiologia e de farmacovigilância. Apesar das potencialidades, o uso de dados governamentais possui limitações, como a incompletude (presença de valores ausentes), incongruências (dados incorretos) ou discordância de informações registradas entre os campos (por exemplo, um homem cisgênero registrado como gestante) (MAZZALI; DUCA, 2015).

Compreender a frequência temporal do uso de serviços de saúde é importante para manejar os recursos disponíveis, em relação a pessoal, equipamentos e políticas públicas. Para tanto, é importante descobrir e prever com precisão o número de pessoas que buscam unidades de saúde e o que elas esperam dos serviços (ORDU; DEMIR; TOFALLIS, 2019). Portanto, o Siclom e o Siscel são importantes fontes de informação sobre HIV no país, passíveis de serem utilizadas em estudos populacionais.

2 OBJETIVOS

Acho que hoje morreu algo em mim. Tem morrido a cada dia e sinto que isso é bom. Talvez seja o processo natural deste luto, talvez seja o nascimento de um novo ser, sim, um Alguém. Vejo a vida com novos “óculos”, ou mesmo novos olhos. Despeço-me hoje de alguém em mim. Acordo de um sonho chamado esperança. Espero que “futuro” seja uma palavra aliada e me reserve coisas boas. Acho que até hoje tive, sim, tive, alguma espécie de esperança de que tudo fosse mentira ou erro de laboratório (...) despeço-me dela, sem olhar para trás. Beijo a esperança. Reagente nem sempre é ruim. Hora de reagir.

Gabriel de Souza Abreu, pseudônimo de Salvador Campos Corrêa, consultor, palestrante e escritor.

Fonte: ABREU, Gabriel de Souza. O Segundo Armário: Diário de um Jovem Soropositivo, p. 37.

2.1. Objetivo geral

Avaliar o uso da PEP após exposição sexual consentida (PEPSE) e da PrEP no Brasil.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a tendência da prevalência do uso da PEPSE e da proporção de pessoas que repetiram a PEPSE dentro de 365 dias entre os anos 2011 e 2019 (Estudo 1);
- Avaliar os esquemas antirretrovirais para PEPSE mais dispensados entre os anos de 2011 e 2019 (Estudo 1);
- Identificar características das pessoas que fizeram uso ou repetiram a PEPSE em 2018 e dos serviços associados (Estudo 1);
- Analisar a adesão à PrEP, em 365 dias, entre pessoas iniciando a profilaxia em 2018 (Estudo 2);
- Identificar características das pessoas e dos serviços associados independentemente à adesão a PrEP em 365 dias, entre pessoas iniciando a profilaxia em 2018 (Estudo 2).

3 MÉTODOS

Em 1992, (Marcio) iniciou seu tratamento tomando o AZT, que segurou o vírus temporariamente, até deixar de fazer efeito. Depois, usou novas combinações de comprimidos, que detiveram o vírus por mais um período. E, em 1996, passou a se tratar com o coquetel, que virou o jogo de vez.

- Quando me dei conta, os meus amigos tinham parado de morrer de aids.

O ano de 1996, aliás, foi importante para Marcio não só por causa do coquetel. Foi quando ele conheceu Antônio, de quem está junto há 18 anos.

Trecho do livro sobre histórias reais relacionadas ao HIV, escrito pelo médico infectologista Artur Timerman e a jornalista Naiara Magalhães.

Fonte: TIMERMAN, A & MAGALHÃES, N. Histórias da Aids. Belo Horizonte: Editora Autêntica, 2015. p. 72.

Esta tese de doutorado é constituída de duas coortes históricas nacionais com enfoque no uso da PEP entre os anos de 2011 e 2019 (Estudo 1) e da PrEP em 2018-2019 (Estudo 2). Ela está apresentada no formato de dois artigos científicos que foram elaborados a partir dos estudos.

O estudo 1 foi aceito para publicação no periódico *AIDS and Behavior* (Crepalderibeiro K, de Oliveira Costa J, Pearson SA, Silveira MR, Mendes JC, dos Santos SF, Cruz MA, Ceccato MGB. *Trends in HIV post-exposure prophylaxis following sexual exposure in Brazil (2011-2019)*. *AIDS and behavior*. DOI 10.1007/s10461-022-03737-y. O estudo 2 será submetido, possivelmente, ao periódico científico *HIV Medicine* após a realização da defesa de tese.

3.1. Fonte de dados

Ambos os estudos foram realizados a partir de informações obtidas no Siclom. Os dados do Siclom são comumente preenchidos por trabalhadores da saúde no momento de registro da pessoa ou da dispensação dos medicamentos. Os indivíduos que irão receber os medicamentos autorrelatam as informações solicitadas pelos trabalhadores da saúde que estão realizando o atendimento. Constam nos Anexos o “Formulário de Solicitação de Medicamentos – Profilaxia” para PEP, versão Dezembro 2017 (Anexo A), e o “Formulário de Cadastramento de Usuários SUS – PrEP”, versão Janeiro de 2018 (Anexo B), que contêm todos os campos do Siclom que foram utilizados neste trabalho.

O Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), disponibilizou os dados do Siclom ao Grupo de Estudos Avançados em Farmacoepidemiologia de

Doenças Infecciosas (GEADIC), cadastrado no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Foi necessária uma solicitação formal pelo GEADIC, como também assinatura do Termo de Responsabilidade, e aprovação do Comitê de Ética. Os dados se referem às dispensações registradas no Siclom entre os anos de 2011 e 2019. Após o recebimento dos dados protegidos por senha, foi realizada uma conferência das variáveis solicitadas e contato com o Ministério da Saúde para readequação, esclarecimento de dúvidas e verificação do dicionário de dados.

Ambos os estudos integram o Projeto ECOART (Efetividade da Terapia Antirretroviral em Pessoas Vivendo com HIV no Brasil), aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Número: 31192914.3.0000.5149, Apêndice A). O Projeto ECOART faz parte do GEADIC.

3.2. Estudo 1 - Tendências da profilaxia pós-exposição ao HIV para exposições sexuais consentidas no Brasil (2011-2019)

3.2.1. Preparação dos dados

Como esclarecido anteriormente, este trabalho se baseia nas informações de dispensação de PEP obtidas no Siclom. Foi realizada a identificação de dados inválidos (por exemplo, testes de funcionamento do sistema como “UDM teste”). Foi considerado registro de uma mesma pessoa aquele que tivesse o mesmo nome e data de nascimento, isto é, foi feito um relacionamento determinístico de dados para identificação de registros de uma mesma pessoa. Com o apoio de um cientista de dados, os dados foram anonimizados pelo *Microsoft Visual Studio 2019 C Sharp* versão 16.6.5. Todo o texto foi convertido para letras

minúsculas, removendo os conectores de nomes e caracteres especiais. Após anonimização, os dados foram avaliados de forma exploratória por meio de medidas de frequência e de tendência central, identificando inconsistências ou particularidades relativas aos registros.

3.2.2. Critérios de inclusão e exclusão

As dispensações de PEP se referem a diversas circunstâncias de exposição sinalizadas no Siclom. Optou-se avaliar as dispensações para exposições sexuais consentidas por representarem a circunstância de exposição mais frequente para casos de HIV notificados no Sinan, no Brasil (BRASIL, 2021a).

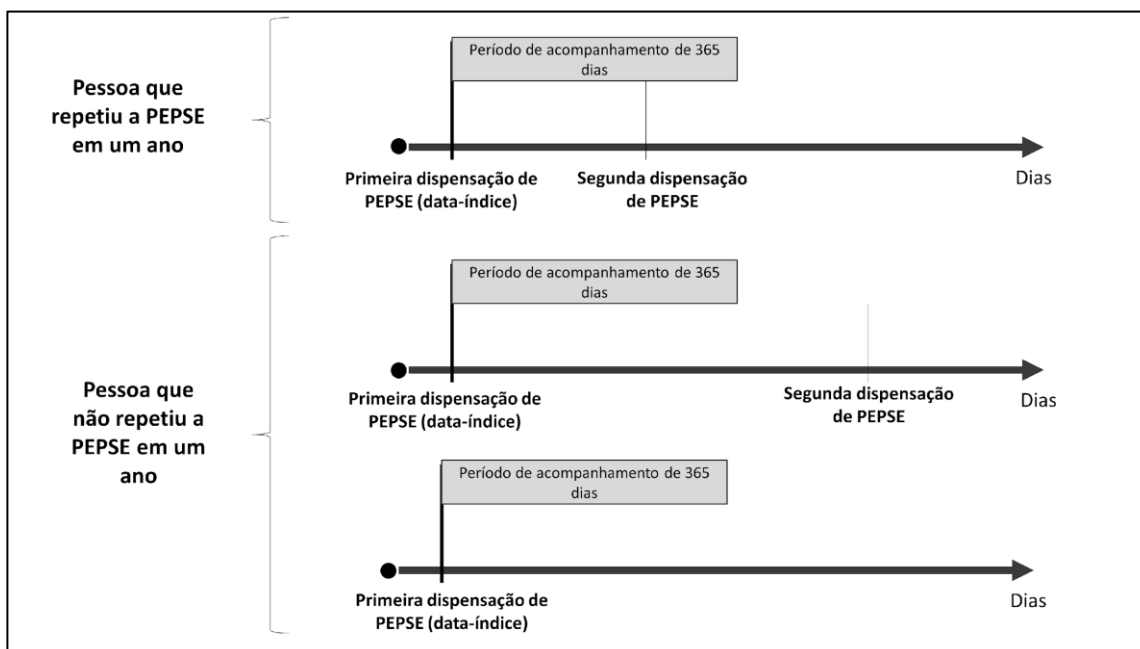
Definiu-se como pessoas em uso da PEPSE aquelas com dispensações sinalizadas no Siclom como “reprodução”, “casais sorodiscordantes” ou “exposição sexual consentida”. Excluindo-se os registros para PEP preenchidos como “acidente com material biológico”, “violência sexual”, “compartilhamento de seringa”, “outros”, “PrEP”, “aids”, “parturiente” e “gestante”. Posteriormente, removeu-se duplicatas, definidas como registros de dispensação da PEPSE no mesmo dia para uma mesma pessoa. Incluiu-se pessoas com idade de 14 anos ou mais, pois essa é a idade mínima legal para sexo consensual no Brasil (BRASIL, 2009). Excluiu-se pessoas com 110 anos ou mais, pois provavelmente representavam erros de registro.

O processo de deduplicação, inclusão e exclusão foi desenvolvido com o uso do *software R* versão 4.1.1 (*R Core Team* 2021, Viena, Áustria).

3.2.3. Identificação de pessoas que repetiram a PEPSE

Dentre os indivíduos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos neste estudo, foram identificadas as pessoas que repetiram a PEPSE a partir de 365 dias do primeiro registro encontrado, ou seja, em até um ano da data-índice (Figura 5). Esse período de acompanhamento foi utilizado por outros pesquisadores (HOU et al., 2020; ROLAND et al., 2011) e foi sugerido empiricamente como um prazo razoável para identificar pessoas que repetem a PEPSE para priorizar outras estratégias de prevenção (BEYMER et al., 2014). Foram incluídas apenas pessoas com data-índice entre janeiro de 2011 e dezembro de 2018 para permitir um ano de acompanhamento.

Figura 5 - Exemplos de definição de uma pessoa que repetiu PEPSE ou que não repetiu PEPSE no período avaliado



PEPSE: Profilaxia pós-exposição ao HIV após exposição sexual consentida

3.2.4. Análises de tendências

Foi utilizada a regressão *joinpoint* para análises de tendências (*Joinpoint Regression Program* versão 4.9.0.0, *Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute*, 2021). Por meio dessa regressão, são inseridos pontos de junção onde há uma mudança significativa em uma tendência. São calculadas as alterações percentuais para cada segmento do modelo e a alteração percentual média para todo o período de análise. As alterações da inclinação são avaliadas pelo teste-t ($\alpha = 0,05$) considerando uma distribuição normal assintótica. Se duas inclinações não são estatisticamente diferentes, dois segmentos possuem a mesma inclinação. A regressão *joinpoint* é amplamente utilizada em estudos em indivíduos com câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020) e foi aplicada em estudos anteriores relacionados ao HIV (SULLIVAN et al., 2018). Utilizando esta técnica, foram conduzidos dois modelos separados para estimar (i) a variação percentual média na prevalência da PEPSE e (ii) a variação percentual média na proporção anual de pessoas que repetiram a PEPSE.

A prevalência da PEPSE foi calculada pelo número mensal de pessoas que tiveram o primeiro registro de dispensação da PEPSE no período avaliado por 1.000.000 habitantes para cada ano, usando as estimativas de meio de ano da população brasileira com idade de 14 anos ou mais (IBGE, 2020). Por exemplo, para calcular a prevalência da PEPSE em janeiro de 2011, foi considerado o número de pessoas com PEPSE dispensadas em janeiro de 2011 dividido pelo total da população brasileira com 14 anos de idade ou mais em 2011 (Figura 6). O quociente foi, então, multiplicado por 1.000.000. Ademais, foi calculada a

prevalência anual com a mesma população estimada por ano e quociente multiplicado por 1.000.000.

Figura 6 - Método de cálculo da prevalência da PEPSE

$$\frac{\text{Total de pessoas que utilizaram PEPSE no período e local}}{\text{Estimativa populacional com idade } \geq 14 \text{ anos no mesmo período e local}} \times 1.000.000$$

PEPSE: Profilaxia pós-exposição ao HIV após exposição sexual consentida

Para a proporção anual de pessoas que repetiram a PEPSE (Figura 7), em cada ano-índice, foi dividido o total de pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias pelo total de pessoas com dispensação PEPSE no mesmo ano-índice, por exemplo, número de pessoas com data-índice em 2018 que repetiram PEPSE dividido pelo total de pessoas com data-índice em 2018. O quociente foi então multiplicado por 100.

Figura 7 - Método de cálculo da proporção anual de pessoas que repetiram a PEPSE

$$\frac{\text{Total de pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias por ano – índice e local}}{\text{Total de pessoas que utilizaram PEPSE no mesmo ano – índice e local}} \times 100$$

PEPSE: Profilaxia pós-exposição ao HIV após exposição sexual consentida

3.2.5. Esquema terapêutico da PEPSE

As siglas, doses e apresentações dos esquemas terapêuticos foram padronizados com o apoio de uma farmacêutica com ampla experiência no atendimento em CTA. Cada esquema terapêutico dispensado foi classificado de acordo com os fármacos antirretrovirais existentes. Por exemplo, esquema descrito como “3TC+ AZT” ou “3TCC150+ AZTC100” foram padronizados como

“3TC + AZT” por ambos conterem lamivudina (3TC) e zidovudina (AZT). Foram encontradas 293 classificações de esquemas diferentes para PEP no Siclom. Após a padronização, restaram 146 esquemas terapêuticos diferentes padronizados pelos fármacos contidos. Os esquemas terapêuticos padronizados das PEPSE mais frequentes por ano foram avaliados e plotados em um gráfico de barras empilhadas.

3.2.6. Características das pessoas com dispensação da PEPSE em 2018

Foi realizada uma análise descritiva, do ano de 2018, considerando as características das pessoas que repetiram PEPSE e das UDM onde ocorreram as dispensações. Foram empregadas medidas de frequência para variáveis categóricas e medidas de tendência central para variáveis quantitativas. Foi realizado o teste qui-quadrado de Pearson ($\alpha=0,05$) considerando apenas valores válidos (ou seja, não contabilizando dados ausentes). Os intervalos de confiança de 95% foram relatados e comparados para identificar grupos com maior prevalência da PEPSE repetida. A análise foi restrita às pessoas com sua primeira dispensação da PEPSE entre janeiro e dezembro de 2018 (data índice em 2018). Optou-se por utilizar o ano-índice mais recente, pois houve mudanças significativas nas recomendações nacionais que poderiam impactar a análise, como, por exemplo, a simplificação do algoritmo de decisão para indicação da PEP em 2015. Além disso, o Siclom foi atualizado em dezembro de 2017 para incluir características comportamentais potencialmente relevantes para essa análise.

Foram utilizadas as seguintes variáveis: data de nascimento; identidade de gênero; orientação sexual; uso de bebidas alcoólicas ou outras drogas nos últimos três meses; ter aceitado dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou outros serviços em troca de sexo nos últimos seis meses; data de dispensação; e data da exposição de risco.

A partir dos dados relativos às UDM e de informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), foram obtidas a região brasileira da UDM; e a população residente na cidade da UDM (IBGE, 2020). As UDM foram estratificadas pela quantidade de pessoas diferentes atendidas em 2018, sendo divididas em UDM com número de pessoas igual ou superior ao percentil 90 e UDM com quantidade de pessoas menor que o percentil 90. Optou-se pelo ponto de corte do percentil 90 por possibilitar a seleção das UDM com intenso número de pessoas que usaram PEPSE. A análise estatística foi desenvolvida com o uso do R versão 4.1.1 (*R Core Team 2021*, Viena, Áustria). Todos os códigos utilizados nesse Estudo constam na página: <https://github.com/kencrepalde/doctorate>.

3.3. Estudo 2 - Adesão à profilaxia diária da PrEP no Brasil: um estudo de coorte nacional desde a implantação

3.3.1. Preparação dos dados

Neste estudo, os registros de dispensação da PrEP no Siclom foram utilizados como fonte de dados. A preparação dos dados foi realizada com o apoio de especialistas em ciência de dados do Instituto de Ciências Exatas (ICEx) da Universidade Federal de Minas Gerais que integram o grupo de pesquisa.

Após a identificação de dados inválidos (por exemplo, registros de exames, sinalizados como tal no sistema), foi realizado o pareamento probabilístico de dados no Siclom para identificar registros que se referem à mesma pessoa, mas que possuem um ou mais campos de identificação com valores diferentes. Nesse processo, também ocorreu a anonimização dos dados. Foi empregado a Dedupe, uma biblioteca Python que utiliza aprendizado de máquina para realizar desduplicação rapidamente em dados estruturados (FOREST; EDER, 2015). As variáveis consideradas para o relacionamento dos dados foram nome completo do paciente, nome da mãe, CPF, estado e cidade de nascimento, sexo e data de nascimento. Todo o texto foi convertido para minúsculas, removendo os conectores de nomes. Para comparar os nomes, foi empregada a biblioteca Python FuzzyWuzzy (Inc, 2014) para comparar nomes.

3.3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionadas as pessoas com primeira dispensação da PrEP (data-índice) entre janeiro e dezembro de 2018. Foram incluídas apenas as pessoas com 14 anos ou mais, por ser esta a idade mínima legal para sexo consentido no Brasil (BRASIL, 2009). De modo a selecionar apenas as pessoas iniciando a PrEP, foram excluídas aquelas que participaram de estudos de intervenção sobre PrEP, isto é, Combine!, PrEP Brasil e ImPrEP (GRANGEIRO et al., 2015; MARINS et al., 2021; PIMENTA et al., 2022a). Essas pessoas foram identificadas no Siclom pela variável que contém o esquema da PrEP dispensado. Nesse campo, estavam devidamente sinalizadas as dispensações feitas para os estudos clínicos. Foram selecionados apenas aqueles de nacionalidade

brasileira para evitar possível perda de seguimento ou uso da PrEP anterior ao início de dispensação pelo Siclom.

3.3.3. Medida de adesão à PrEP

A adesão à PrEP foi estimada por PDC, calculada a partir dos registros de dispensação de medicamentos. Considerou-se o intervalo entre as dispensações e a quantidade de comprimidos dispensados. Foi assumido o uso diário e contínuo da PrEP para todos os participantes, conforme recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente no momento da implantação da profilaxia no Brasil (BRASIL, 2018a). Desta maneira, se uma pessoa teve 30 comprimidos dispensados, presume-se que ela teve 30 dias cobertos.

Dentre nove métodos propostos para computar a adesão a partir de dados eletrônicos sobre dispensação de medicamentos (DIMA; DEDIU, 2017; VOLLMER et al., 2012), optou-se por analisar o PDC pelo CMA6. Assim, foram somadas dispensações desde a data-índice até 365 dias. Essa soma foi dividida por 365 (período de acompanhamento completo, ou seja, total teórico de dias que as dispensações da PrEP deveriam cobrir). O resultado foi expresso em porcentagem. Considerou-se como 100% o máximo de PDC, mesmo para as pessoas que ultrapassaram esse percentual, excluindo o excesso no fim do acompanhamento. Conforme dados farmacocinéticos sobre a relação entre a eficácia da PrEP e a quantidade de vezes por semana de ingestão diária do medicamento, considerou-se em adesão a pessoa que teve 60% dos dias cobertos no seguimento, ou seja, uso de quatro comprimidos em sete dias; equivalente a 219 comprimidos em 365 dias (ANDERSON et al., 2012).

3.3.4. Covariáveis

As covariáveis foram selecionadas do Siclom e obtidas por autorrelato das pessoas em sua primeira dispensação, conforme detalhado anteriormente. Incluem identidade de gênero, idade, orientação sexual, cor da pele/etnia e escolaridade. Também foram utilizadas a região brasileira de residência do usuário a partir do estado de residência; e o total de pessoas diferentes em cada UDM, em 2018, estratificando pelo percentil maior ou igual 90. Optou-se por esse percentil pela possibilidade de se estratificar das demais, as UDM com grande número de pessoas em uso da PrEP. Também foi calculada a mediana de dias entre a primeira e a última dispensação da PrEP para quem teve mais de duas dispensações.

3.3.5. Análise estatística

As características das pessoas foram analisadas por frequências e comparadas pelo *status* de adesão. Foram utilizados o Teste Qui-Quadrado de Pearson ou o Teste Exato de Fisher ($\alpha = 0,05$) e expressos os intervalos de confiança de 95% para avaliar as diferenças entre os grupos.

Para determinar as características associadas à adesão à PrEP, foi empregada a regressão logística mutuamente ajustada com método de eliminação *stepwise backward*. Inicialmente, todas as variáveis foram incluídas no modelo, exceto a mediana de dias entre a primeira e a última dispensação da PrEP. Em cada etapa de seleção do modelo com melhor ajuste, foi excluída a variável o valor-p mais alto (se valor-p < 0,05) e executada a regressão novamente. Esse processo é interrompido quando todas as variáveis apresentaram valor-p < 0,05. Foi

calculada a Área Sob a Curva de Características Operacionais do Receptor (AUROC) para examinar a capacidade do modelo de regressão logística final para prever a adesão (bom ajuste se AUROC $\geq 0,7$). A multicolinearidade dos modelos de regressão foi avaliada por meio do fator de inflação de variação (multicolinearidade se o valor ≥ 5). Todas as análises foram de casos completos, excluindo pessoas com dados faltantes. Apenas uma variável possui dados faltantes (região brasileira de residência), apenas considerado na análise descritiva da população incluída.

Por meio do *software Python* versão 3.9.12 (2022 *Python Software Foundation*) foi realizada a deduplicação e anonimização, e por meio do *software R* versão 4.1.3 (2022 *The R Foundation for Statistical Computing*), foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, e as análises estatísticas.

3.3.6. Análise de sensibilidade

Foram realizadas duas análises de sensibilidade independentes. Primeiramente, foi investigado o impacto da utilização de um limiar de adesão conservador (PDC $\geq 80\%$) (DOWNING; YEE; SEVELIUS, 2021; VAN EPPS et al., 2018). Em seguida, foi avaliado o impacto da perda de seguimento ao censurar as pessoas em sua última dispensação dentro de 365 dias a partir da data-índice. Para esta análise foi utilizada a medida CMA5 (VOLLMER et al., 2012), que não considera um período fixo para todos as pessoas incluídas, mas tempos de acompanhamento diferentes para cada indivíduo com base no número de dias desde a data-índice até a última dispensação. Como o CMA5 precisa de, pelo menos, duas datas de dispensação para ser estimado, foram excluídas as pessoas com apenas uma dispensação da PrEP.

4 ARTIGOS DE RESULTADOS

Falar apenas da camisinha é o lugar comum da prevenção, e isso não funciona. Pra falar de uma prevenção eficaz, obrigatoriamente, é preciso falar da diversidade sexual. Pouca gente está disposta a sair da zona de conforto.

Projeto #PrecisamosFalarSobreIsso, que culminou no filme “Carta para Além dos Muros” em 2019, dirigido por André Canto, diretor e produtor audiovisual.

Fonte: @precisamosfalar, 18 de Dezembro de 2019. Twitter: <https://twitter.com/precisamosfalar/status/1207371494143201283?s=20&t=vlwDqjL05AiG1O0qABHw2A>. Acesso em 06 de julho de 2022

4.1. Estudo 1: Tendências da profilaxia pós-exposição ao HIV para exposições sexuais consentidas no Brasil (2011-2019)

Crepalde-Ribeiro KC, de Oliveira Costa, J, Pearson SA; Silveira, MR, Mendes JC, Santos SF, Cruz MA, Braga MG. ***Trends in HIV post-exposure prophylaxis following sexual exposure in Brazil (2011-2019)***. AIDS Behav. 2022. DOI:10.1007/s10461-022-03737-y.

4.1.1. Resumo

Foram avaliadas as tendências na prevalência da PEPSE por milhão (2011-2019) e a proporção de pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias desde a primeira dispensação da PEPSE (2011-2018), no Brasil. Ademais, foi comparada a prevalência da PEPSE repetida de acordo com as características das pessoas e das Unidades Dispensadoras de Medicamentos em 2018. A prevalência da PEPSE aumentou 55,5% de 2011 a 2019. A proporção de pessoas que repetiram a PEPSE aumentou 11,8%, chegando a 8,4% entre as pessoas com sua primeira dispensação em 2018. A prevalência da PEPSE repetida foi maior em homens cisgênero ou mulheres transgênero (versus mulheres cisgênero); homossexuais (versus heterossexuais); e pessoas de 25 a 29 anos (versus outras faixas etárias). Houve, ainda, maior prevalência da PEPSE repetida em serviços de HIV oriundos de cidades populosas ou com elevado número de casos. Os resultados destacam a necessidade de estratégias para reduzir a repetição da PEPSE e promover outras tecnologias de prevenção ao HIV, particularmente entre jovens adultos, homens cisgênero, mulheres transgênero e homossexuais.

Palavras-chave: prevenção do HIV, profilaxia pós-exposição, profilaxia pós-exposição não ocupacional, exposição sexual

4.1.2. Introdução

A PEP surgiu como uma estratégia de prevenção alguns anos após a aprovação regulatória em 1987 do primeiro medicamento antirretroviral, a zidovudina, nos Estados Unidos (1). A evidência da eficácia clínica da PEP é baseada em um único estudo caso-controle que relatou uma redução de 81% nas chances de

transmissão do HIV em profissionais de saúde com exposição percutânea ao HIV após o uso de 28 dias de zidovudina (2). A evidência para outros tipos de exposição é limitada, mas é apoiada em um estudo de coorte, de transmissão de mãe para filho e estudos em animais (3-5).

Em todo o mundo, a PEP foi inicialmente usada para exposição ocupacional no final da década de 1980 (1) e foi recomendada pelo CDC em 1996 (6). A PEP foi posteriormente adotada pelo CDC em 1998 para pessoas que injetavam drogas com agulhas compartilhadas, aquelas que sofreram violência sexual e aquelas que tiveram relações sexuais consensuais envolvendo possível exposição ao HIV (7). Desde 2007, a Organização Mundial da Saúde recomenda PEP após exposição ocupacional e violência sexual (8), ampliando as recomendações para qualquer tipo de exposição em 2014 (9); conseqüentemente, o uso de PEP está incorporado na rotina de cuidados clínicos em muitos países (10).

A PEP é integralmente subsidiada pelo SUS (pagador público) desde 1999 (11). Atualmente, pessoas que tiveram alguma exposição de risco (sexual, ocupacional, compartilhamento de agulhas) a qualquer material biológico potencialmente contendo HIV (sangue, esperma, entre outros) são elegíveis ao uso da PEP (12). Independentemente da exposição ao risco, médicos especialistas ou generalistas podem prescrever PEP no Brasil (12).

Novas infecções por HIV aumentaram 19% entre 2010 e 2019 no Brasil (13). O tipo de transmissão do HIV mais frequente foi a exposição sexual, correspondendo a 77,6% das transmissões entre homens e 87,3% entre mulheres (14). A maioria das pessoas procura a PEPSE em comparação com os outros tipos de exposição (11), com um recente estudo nacional estimando

um aumento de 162% nas dispensações da PEPSE, de 25.875 para 67.873 dispensações entre 2014 e 2017 (11). No entanto, esse estudo se concentrou no volume de dispensações e não no acompanhamento das pessoas ao longo do tempo (11), deixando lacunas de conhecimento sobre as características das pessoas que procuram a PEPSE e que repetem a PEPSE.

Avaliar o perfil das pessoas que procuram a PEP fornece subsídios para intervenções visando a melhoria do acesso, aconselhamento e avaliação de comportamento de maior risco (11). A exposição repetida à PEPSE pode indicar comportamento de risco repetido em que a PrEP pode ser indicada como estratégia de prevenção (15). No Brasil, a PrEP está disponível para populações-chave com comportamentos sexuais de risco, como relações sexuais frequentes sem preservativo e uso repetido de PEP (16).

O uso repetido da PEPSE foi relatado em outras jurisdições. Em Londres, Reino Unido, uma clínica de saúde sexual encontrou uma incidência de 24 casos por 100 pessoas-ano entre HSH (17). Em Nairóbi, no Quênia, uma clínica de prevenção ao HIV descobriu que 19,1% das trabalhadoras do sexo que utilizaram a PEPSE voltaram a procurá-la em quatro anos de acompanhamento (18). Em Porto Alegre, Brasil, uma clínica de saúde sexual observou que 14,0% das pessoas repetiram a PEPSE em três anos (19). No entanto, há um conhecimento limitado sobre as tendências de uso repetido da PEPSE e as características das pessoas que repetem PEPSE usando dados nacionais.

Para abordar essa lacuna de conhecimento, o objetivo com este trabalho foi avaliar as tendências na prevalência do uso da PEPSE (2011-2019) e a proporção de uso repetido da PEPSE dentro de 365 dias da data-índice de

dispensação (2011-2018), no Brasil. Também foi comparado o perfil de pessoas que repetiram PEPSE com aquelas que não repetiram (2018).

4.1.3. Métodos

4.1.3.1. Fontes de dados e cobertura

No Brasil, os profissionais de saúde preenchem cada dispensação de PEP em um sistema eletrônico nacional de logística de medicamentos antirretrovirais, o Siclom. Nesse sistema, é possível obter a quantidade de medicamentos dispensados em hospitais e prontos-socorros, e os dados das pessoas que tiveram dispensação de antirretrovirais em serviços públicos especializados de saúde (as UDM), que representam 78,2% de todas as dispensações de PEP entre 2011 e 2019, variando de 68,8% em 2011 a 79,5% em 2019 (20) (Tabela 1).

Desta maneira, a análise realizada neste estudo se concentra nos dados pessoais registrados no Siclom, incluindo as características do indivíduo, a circunstância de exposição e os medicamentos dispensados. O Ministério da Saúde do Brasil disponibilizou esses dados para o grupo de pesquisa GEADIC. Após a identificação de dados inválidos (por exemplo, testes de funcionamento do sistema, sinalizados como tal) e registros da mesma pessoa com base em seu nome completo e data de nascimento, os dados foram anonimizados e disponibilizados para análises posteriores. Os dados foram processados usando o *Microsoft Visual Studio 2019 C Sharp versão 16.6.5*.

Tabela 1 - Número e percentual de dispensação de PEP por tipo de unidades dispensadoras no Brasil (2011-2019)

Ano	Tipo de unidades dispensadoras				
	UDM + URE ^a	UDM ^b		URE ^c	
	n	n	%	n	%
2011	21.157	14.564	68,8	6.593	31,2
2012	25.465	17.645	69,3	7.820	30,7
2013	28.865	21.503	74,5	7.362	25,5
2014	35.820	27.291	76,2	8.529	23,8
2015	52.053	41.420	79,6	10.633	20,4
2016	73.082	57.702	79,0	15.380	21,0
2017	87.288	69.980	80,2	17.308	19,8
2018	109.138	86.726	79,5	22.412	20,5
2019	140.492	111.698	79,5	28.794	20,5
Total	573.360	448.529	78,2	124.831	21,8

UDM: Unidades Dispensadoras de Medicamentos; URE: Unidades de Referência em Exposição, como hospitais e serviços de emergência. a Painel PEP. Acesso em 22 de março de 2022.

<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/pep-profilaxia-pos-exposicao-ao-hiv-prevencao-combinada/painel-pep>. b Identificado com base em registros das UDM recebidos pela equipe. c

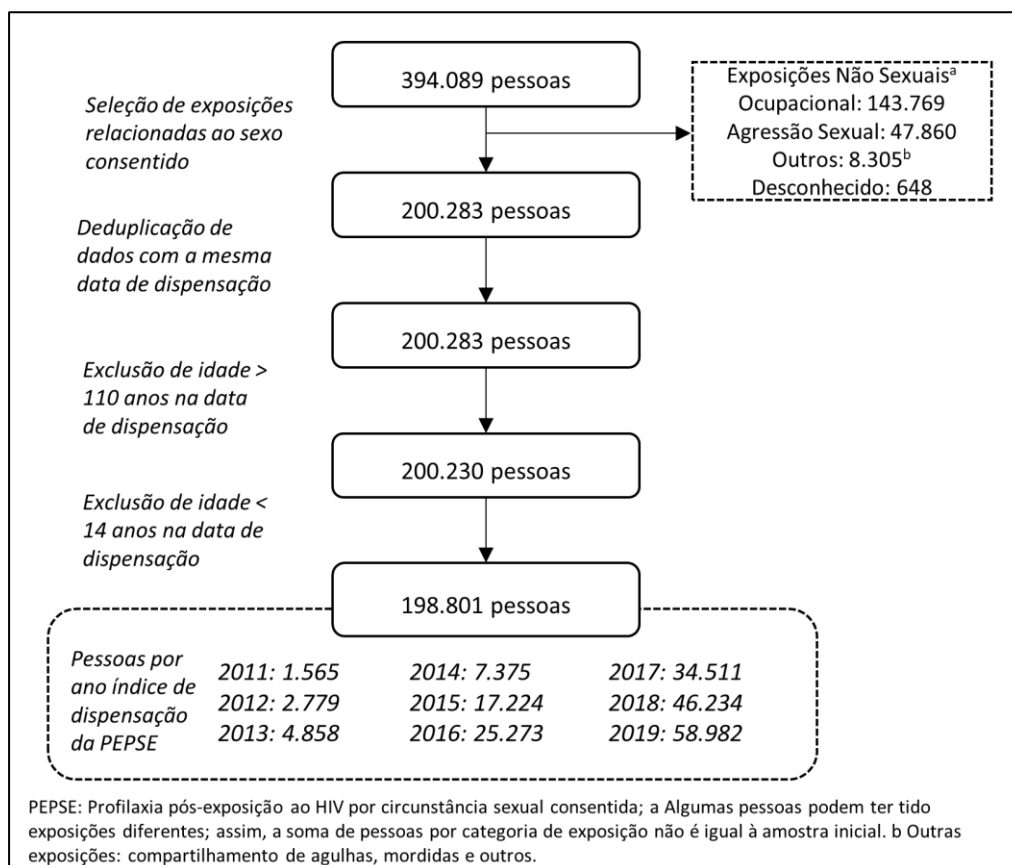
Calculado por: URE = “UDM + URE” - “UDM”

4.1.3.2. Critério de inclusão

Para este estudo, selecionou-se apenas as pessoas que fizeram uso da PEPSE, definidas como aquelas que utilizaram PEP para reprodução, casais sorodiferentes ou exposição sexual consensual (Figura 8). Posteriormente, removeu-se duplicatas, definidas como registros de uma mesma pessoa com dispensação da PEPSE no mesmo dia. Incluiu-se pessoas com 14 anos ou mais, pois essa é a idade mínima legal para sexo consensual no Brasil (21). Excluiu-

se pessoas com 110 anos ou mais, pois provavelmente representavam erros de registro. Utilizou-se o *software* R versão 4.1.1 (*R Core Team 2021*, Viena, Áustria).

Figura 8 - Processo de seleção de pessoas no estudo de acordo com os critérios de inclusão



4.1.3.3. Identificação de pessoas que repetiram a PEPSE

Dentre os indivíduos que foram incluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, foram selecionadas as pessoas que repetiram a PEPSE em até 365 dias a partir do primeiro registro encontrado (ou seja, 365 dias da data-índice). Foram incluídas apenas pessoas com data-índice entre janeiro de 2011 e dezembro de 2018. Esse período de acompanhamento foi explorado por

outros pesquisadores (22, 23) e foi sugerido empiricamente como um prazo razoável para identificar pessoas que repetem a PEPSE para priorizar outras estratégias de prevenção (15).

4.1.3.4. *Análises de tendências*

Foi utilizada a regressão *joinpoint* para análises de tendências (*Joinpoint Regression Program* versão 4.9.0.0, *Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute*, 2021). Por meio dessa regressão, são inseridos pontos de junção onde há uma mudança significativa em uma tendência. São calculadas as alterações percentuais para cada segmento do modelo e a alteração percentual média para todo o período de análise. As alterações da inclinação são avaliadas pelo teste-t ($\alpha = 0,05$) considerando uma distribuição normal assintótica. Se duas inclinações não são estatisticamente diferentes, dois segmentos possuem a mesma inclinação. A regressão *joinpoint* é amplamente utilizada em estudos em indivíduos com câncer (24) e aplicada em estudos anteriores de HIV (25). Utilizando esta técnica, foram conduzidos dois modelos separados para estimar (i) a variação percentual média na prevalência da PEPSE e (ii) a variação percentual média na proporção anual de pessoas que repetiram a PEPSE.

A prevalência da PEPSE foi calculada pelo número mensal de pessoas com primeira dispensação da PEPSE no período avaliado por 1.000.000 habitantes para cada ano, usando as estimativas de meio de ano da população brasileira com idade de 14 anos ou mais (26). Por exemplo, para calcular a prevalência da PEPSE em janeiro de 2011, foi considerado o número de pessoas com PEPSE dispensadas em janeiro de 2011 dividido pelo total da população brasileira com

14 anos ou mais em 2011. O quociente foi, então, multiplicado por 1.000.000. Ademais, foi calculada a prevalência anual com a mesma população estimada por ano e quociente multiplicado por 1.000.000.

Para a proporção anual de pessoas que repetiram a PEPSE, em cada ano-índice, foi dividido o total de pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias pelo total de pessoas com dispensação PEPSE no mesmo ano (por exemplo, número de pessoas com data-índice em 2018 que repetiram PEPSE/total de pessoas com data-índice em 2018). O quociente foi então multiplicado por 100.

4.1.3.5. Esquema terapêutico da PEPSE

Os esquemas terapêuticos da PEPSE mais frequentes por ano foram avaliados e plotados em um gráfico de barras empilhadas.

4.1.3.6. Características das pessoas com dispensação-índice da PEPSE em 2018 e das UDM

Foi realizada uma análise descritiva considerando as características das pessoas que repetiram PEPSE e das UDM em 2018. Foram utilizadas as medidas de frequência para variáveis categóricas e medidas de tendência central para variáveis quantitativas. Foi realizado o teste qui-quadrado de Pearson ($\alpha=0,05$) considerando apenas valores válidos (ou seja, não contabilizando dados ausentes). Os intervalos de confiança de 95% foram relatados e comparados para identificar grupos com maior prevalência da PEPSE repetida. A análise foi restrita às pessoas com sua primeira dispensação da PEPSE entre janeiro de 2018 e dezembro de 2018 (data-índice em 2018). Optou-se por utilizar o ano-índice mais recente, pois houve mudanças

significativas nas recomendações nacionais que poderiam impactar a análise, como, por exemplo, a simplificação do algoritmo de decisão para indicação da PEP em 2015. Além disso, o Siclom foi atualizado em 2017 para incluir características comportamentais potencialmente relevantes para essa análise.

Foram utilizadas as seguintes variáveis: data de nascimento; identidade de gênero; orientação sexual; uso de bebidas alcoólicas ou outras drogas nos últimos três meses; ter aceitado dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou outros serviços em troca de sexo nos últimos seis meses; regime da PEPSE; data de dispensação; e data da exposição de risco. A partir dos dados relativos às UDM e de informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (26), foram obtidas a região brasileira da UDM; e a população residente na cidade da UDM. Foi calculado, ainda, o total de pessoas diferentes que usaram PEPSE em 2018 por UDM – comparando as UDM com número de pessoas igual ou superior ao percentil 90 com os demais serviços. A análise foi realizada usando o R versão 4.1.1 (*R Core Team 2021, Viena, Áustria*).

4.1.3.7. *Ética*

O estudo integra o Projeto ECOART, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Número: 31192914.3.0000.5149).

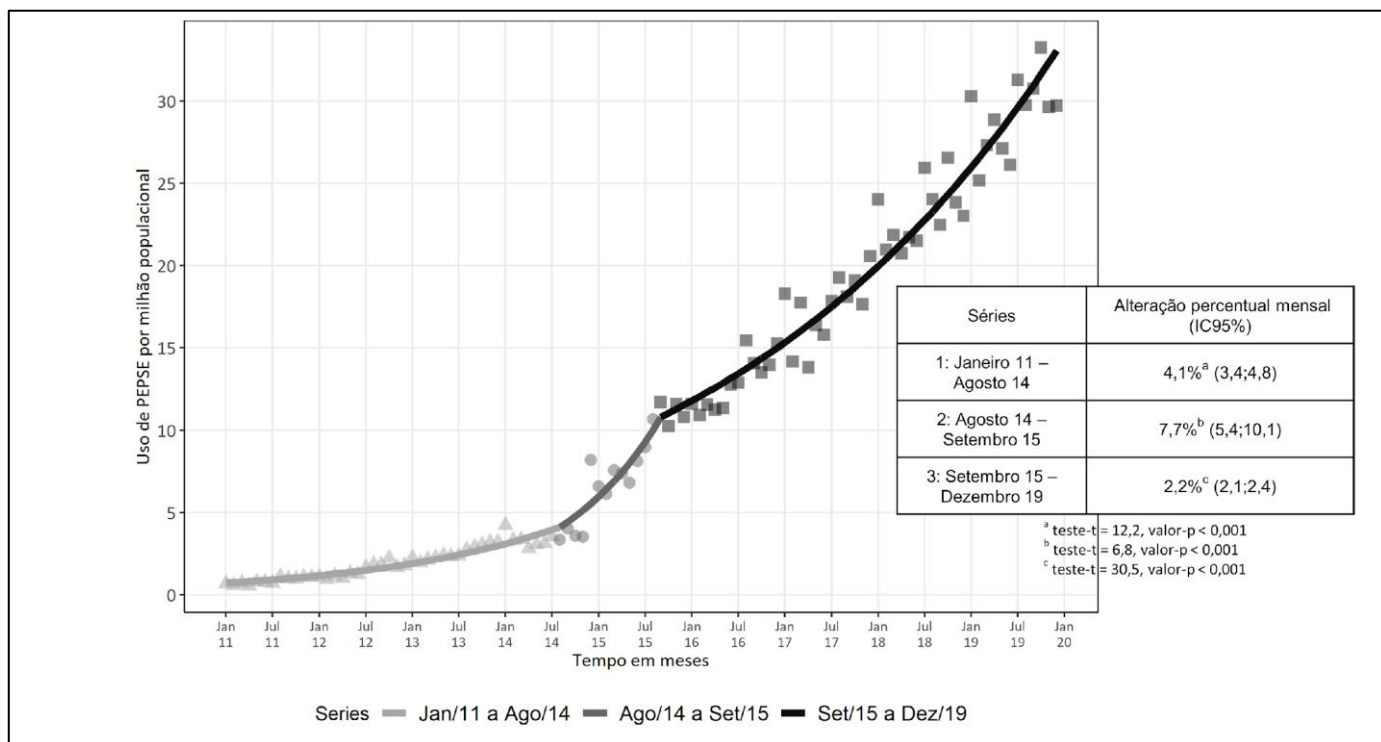
4.1.4. Resultados

4.1.4.1. *Tendências do uso da PEPSE*

Um total de 198.801 pessoas receberam PEPSE entre 2011 e 2019 (Figura 9). Houve uma tendência crescente na prevalência da PEPSE: de 0,7 por milhão de

habitantes em janeiro de 2011 para 29,7 em dezembro de 2019. No período, há três momentos distintos em que a tendência aumenta: de janeiro de 2011 a agosto de 2014, o aumento mensal foi de 4,1% (IC 95% 3,4; 4,8, teste-t 12,2, valor-p < 0,001), seguido por um aumento mensal de 7,7% (IC 95% 5,4; 10,1, teste-t 6,8, valor-p < 0,001) até setembro de 2015. Por fim, o menor crescimento ocorreu até dezembro de 2019, correspondendo a um aumento mensal de 2,2% (IC 95% 2,1; 2,4, teste-t 30,5, valor-p < 0,001). No período todo, a variação percentual média anual foi de 55,5% (IC 95% 46,9; 64,7, teste-t 15,1, valor-p < 0,001).

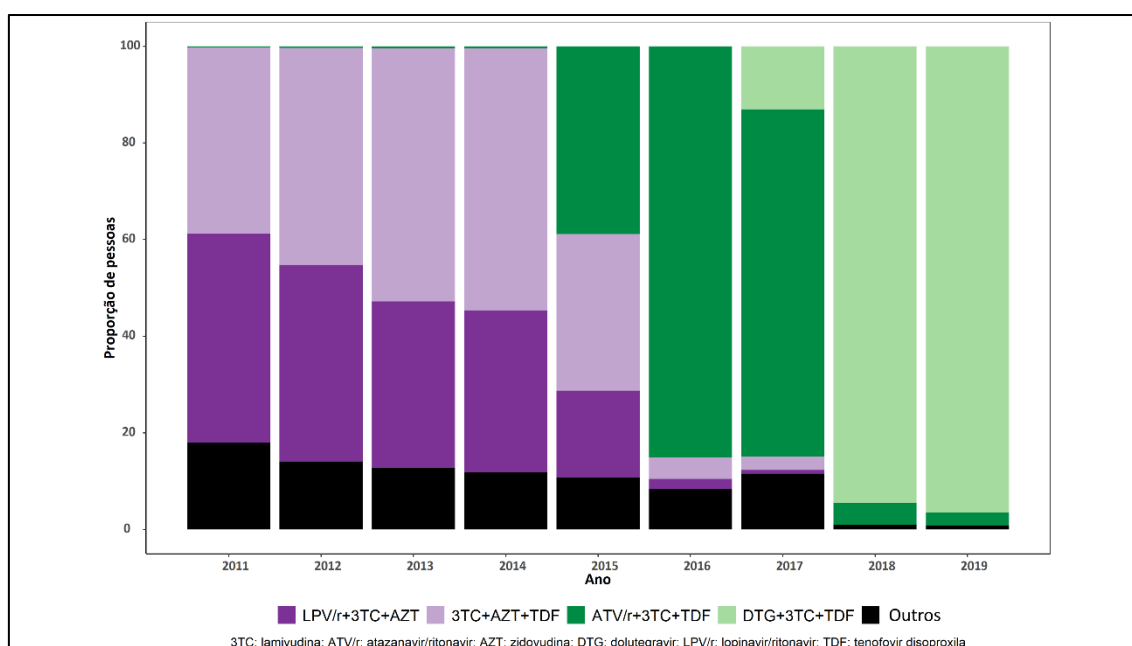
Figura 9 - Modelo de regressão *joinpoint* da prevalência mensal de pessoas que fizeram uso da profilaxia pós-exposição ao HIV para exposições sexuais consentidas no Brasil (2011-2019)



4.1.4.2. Esquemas terapêuticos da PEPSE

Entre 2011 e 2014, a maioria das pessoas recebeu esquema antirretroviral contendo apenas ITRN ou lopinavir/ritonavir + lamivudina + zidovudina (Figura 10). Durante 2015-2017, foi identificada uma predominância de esquemas contendo atazanavir/ritonavir + lamivudina + tenofovir. No entanto, em 2018-2019, a maioria das pessoas usou dolutegravir + lamivudina + tenofovir, havendo uma menor diversidade de outros esquemas antirretrovirais.

Figura 10 - Esquemas de profilaxia pós-exposição para exposição sexual consentida (PEPSE) mais frequentemente usados no Brasil (2011-2019)

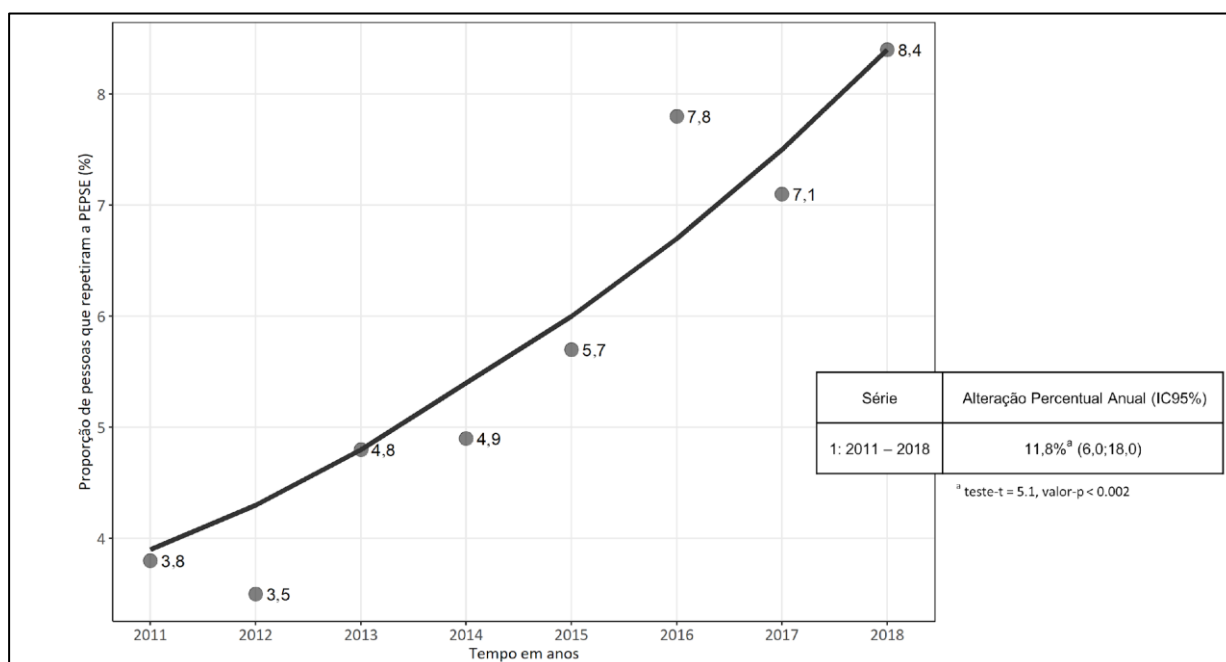


4.1.4.3. Tendência do uso repetido da PEPSE

Houve um aumento na proporção de pessoas que repetiram a PEPSE: de 3,8% das pessoas que tiveram sua dispensação-índice em 2011 para 8,4% das pessoas que tiveram sua primeira dispensação observada em 2018 (Figura 11).

Isso corresponde a uma variação percentual média anual de 11,8%. (IC 95% 6,0; 18,0, teste-t 5,1, valor-p = 0,002). Considerando todo o período de observação (2011-2018), 10.012 (5,0%) pessoas repetiram a PEPSE. O tempo mediano entre a primeira e a segunda dispensação foi de 127 dias (IQR 45-233 dias, min=1 dia, max=365 dias), e a maioria das pessoas repetiu a PEPSE duas vezes no ano (mediana = 2, IQR 2-2, max =13).

Figura 11 - Modelo de regressão joinpoint da proporção anual de pessoas que repetiram a profilaxia pós-exposição para exposição sexual consentida (PEPSE) no Brasil (2011-2019)



4.1.4.4. *Características das pessoas com dispensação-índice da PEPSE em 2018*

A maioria das pessoas que teve a primeira dispensação da PEPSE em 2018 (Tabela 2) era jovem (95,9% com menos de 50 anos e 24,4% com idade entre 20-24 anos). Aproximadamente metade era homem cisgênero (45,0%) e mais de um terço era heterossexual (34,0%). Além disso, comumente não ingeriram bebidas alcoólicas ou usaram drogas ilícitas nos três meses anteriores ao uso da PEPSE (30,7%), e não aceitaram dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou outros serviços em troca de sexo nos seis meses anteriores ao uso da PEPSE (48,4%).

A maioria das pessoas recebeu PEPSE dentro de 72 horas após a relação sexual (90,9%, dados não apresentados na tabela). A maior frequência dessas pessoas teve dispensação da PEPSE nas regiões Sudeste e Sul do Brasil (76,6%) e às segundas-feiras (27,0%). Com o decorrer da semana, a frequência diminuiu, com a menor frequência de dispensação nos finais de semana (6,6%). Muitas pessoas frequentaram UDM de grandes cidades (>500.000 habitantes, 68,8%).

Um total de 3.867 (8,4%) pessoas repetiram a PEPSE em 2018. Houve uma maior prevalência de repetição da PEPSE entre as pessoas com idade entre 25-29 anos (9,4%, IC 95% = 8,9; 10,0) em comparação com os mais jovens com 14-19 anos (5,8%, IC 95% = 5,1; 6,7) ou faixas etárias mais altas, com 35-39 (7,6%, IC 95% 6,9; 8,3) ou 40 anos ou mais (7,9%, IC 95% = 7,3; 8,6, $\chi^2 = 51,21$, valor-p <0,001). Ademais, houve maior prevalência de repetição da PEPSE em homens cisgênero (9,0%, IC 95% = 8,6; 9,4) e mulheres transgênero/travestis (14,5%, IC 95% = 9,5; 20,9) em comparação com mulheres cisgênero (5,9%, IC

95% = 5,3; 6,5, $\chi^2 = 67,45$, valor-p <0,001). Homossexuais/gays/lésbicas (12,0%, IC 95% = 11,3; 12,7) ou bissexuais (10,6%, IC 95% = 9,1; 12,2) foram mais propensos a repetir a PEPSE em comparação com heterossexuais (6,3%, IC 95% = 5,9; 6,6, $\chi^2 = 248,59$, valor-p <0,001).

Houve uma menor prevalência de repetição da PEPSE em pessoas que procuraram serviços no Nordeste (7,4%, IC 95% = 6,8; 8,1) que na Região Sul (9,0%, IC 95% = 8,3; 9,6, $\chi^2 = 11,84$, valor-p = 0,019). Além disso, houve maior prevalência de repetição da PEPSE entre as pessoas atendidas em grandes cidades, com mais de 500.000 habitantes (8,9%, IC 95% = 8,6; 9,2 versus 6,2%, IC 95% = 5,2; 7,3 ou 7,3%, IC 95% = 6,9; 7,8, $\chi^2 = 42,39$, valor-p <0,001) e serviços com maior número de casos (9,2%, IC 95% = 8,9; 9,6 versus 6,6%, IC 95% = 6,2; 7,0, $\chi^2 = 92,40$, valor-p <0,001).

Tabela 2 - Prevalência de pessoas que repetiram a profilaxia pós-exposição ao HIV para exposição sexual consentida (PEPSE) de acordo com as características das pessoas e das Unidades Dispensadoras de Medicamentos em 2018, Brasil (N = 46.234)

Características das pessoas na data índice	Pessoas com PEPSE dispensada	Pessoas que repetiram a PEPSE		χ^2 valor-p ^b
	N = 46.234 ^a	N = 3.867 ^a		
	n	n	% [CI95%]	
Faixa etária (anos)				51,21 <0,001**
14-19	3.292	192	5,8 [5,1;6,7]	
20-24	11.282	967	8,6 [8,1;9,1]	
25-29	10.781	1.014	9,4 [8,9;10,0]	
30-34	8.188	711	8,7 [8,1;9,3]	
35-39	5.893	447	7,6 [6,9;8,3]	
40+	6.798	536	7,9 [7,3;8,6]	
Identidade de gênero				67,45 <0,001**
Homem Cisgênero	20.784	1.864	9,0 [8,6;9,4]	
Homem Transgênero	143	8	5,6 [2,4;10,7]	
Mulher Cisgênero	5.987	353	5,9 [5,3;6,5]	
Mulher Transgênero /Travesti	165	24	14,5 [9,5;20,9]	
Dados ausentes	19.155	1.618	8,4 [8,1;8,8]	
Orientação sexual				248,59 <0,001**
Homossexual/Gay/Lésbica	8.656	1.038	12,0 [11,3;12,7]	
Bissexual	1.569	166	10,6 [9,1;12,2]	
Heterossexual	15.742	984	6,3 [5,9;6,6]	
Dados ausentes	20.267	1.679	8,3 [7,9;8,7]	
Ingeriu bebidas alcoólicas ou usou drogas ilícitas nos últimos 3 meses				0,01 0,919
Sim	9.994	854	8,5 [8,0;9,1]	
Não	14.201	1.207	8,5 [8,0;9,0]	
Dados ausentes	22.039	1.806	8,2 [7,8;8,6]	
Aceitou dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou serviços para sexo Não últimos 6 meses				1,63 0,202
Sim	964	94	9,8 [8,0;11,8]	
Não	22.389	1.908	8,5 [8,2;8,9]	
Dados ausentes	22.881	1.865	8,2 [7,8;8,5]	
Características das Unidades Dispensadoras de Medicamentos				
Dia da semana de dispensação da PEPSE				5,21 0,022*
Dia de semana	43.199	3.579	8,3 [8,0;8,5]	
Fim de semana	3.035	288	9,5 [8,5;10,6]	

Tabela 2 - Prevalência de pessoas que repetiram a profilaxia pós-exposição ao HIV para exposição sexual consentida (PEPSE) de acordo com as características das pessoas e das Unidades Dispensadoras de Medicamentos em 2018, Brasil (N = 46.234) (continuação)

Características das pessoas na data índice	Pessoas com PEPSE dispensada	Pessoas que repetiram a PEPSE		χ^2 valor-p ^b
	N = 46.234	N = 3.867	N = 46.234	
	n	n	n	
Região do Brasil				11,84 0,019*
<i>Norte</i>	2.029	167	8,2 [7,1;9,5]	
<i>Nordeste</i>	5.846	435	7,4 [6,8;8,1]	
<i>Sudeste</i>	27.485	2.324	8,5 [8,1;8,8]	
<i>Sul</i>	7.951	713	9,0 [8,3;9,6]	
<i>Centro-Oeste</i>	2.923	228	7,8 [6,9;8,8]	
População da cidade (habitantes)				42,39 <0,001**
<i>≤100.000</i>	2.177	135	6,2 [5,2;7,3]	
<i>100.001-500.000</i>	12.240	898	7,3 [6,9;7,8]	
<i>>500.000</i>	31.817	2.834	8,9 [8,6;9,2]	
Total de pessoas por serviço				92,40 <0,001**
<i>1-154</i>	15.553	1.030	6,6 [6,2;7,0]	
<i>155-3558</i>	30.681	2.837	9,2 [8,9;9,6]	

Notas: a Inclui apenas pessoas com data-índice no ano de 2018; b Teste Qui-Quadrado de Pearson; *

valor-p <0,05; ** valor-p <0,01. Uso repetido: definido como mais de uma dispensação da PEPSE dentro de 365 dias desde primeira data de dispensação (data-índice).

4.1.5. Discussão

Teve-se como objetivo neste estudo aprofundar a compreensão sobre o uso da PEPSE no Brasil. Um sistema de informação abrangente e nacional é útil para monitorar a PEPSE e elucidar as características relacionadas à repetição da profilaxia. Houve um aumento substancial na prevalência de pessoas que usaram a PEPSE durante nove anos de observação de (55,5%) e um aumento na proporção de pessoas que repetiram a PEPSE (11,8%). As razões para essas mudanças provavelmente refletem o efeito combinado de fatores. Por exemplo,

ocorreram, durante o período do estudo, grandes eventos que melhoraram a conscientização da PEPSE, como campanhas públicas (27-28), publicação de diretrizes internacionais (9) e nacionais (12), e aumento do acesso à PEP nos serviços de saúde de emergência (29). Por outro lado, o número de pessoas que procuram a PEPSE pode ter diminuído com a introdução da PrEP nos últimos anos (16) e maior conscientização relativa a não transmissibilidade do vírus HIV em pessoas com cargas virais indetectáveis (30).

O aumento da prevalência de pessoas que usaram a PEPSE entre 2011 e 2014 pode estar relacionado à expansão da cobertura de dispensação nas UDM (68,8% para 76,2%) (20). Houve, ainda, maiores aumentos na prevalência entre 2014 e 2015, coincidindo com a publicação da recomendação da Organização Mundial da Saúde de uso de PEP para qualquer tipo de exposição em 2014 (9) e várias campanhas públicas e reportagens na mídia sobre PEP (27,28,31), o que pode ter aumentado a conscientização das pessoas em relação a PEP. Outras mudanças incluíram a publicação de um algoritmo simplificado de decisão clínica para prescrição de PEP em julho de 2015 (12). Sob o novo protocolo, médicos não especialistas também poderiam prescrever a PEP (12). Também ocorreu uma expansão dos serviços de saúde dispensando PEP (29,32) para atender à crescente demanda (33), como a disponibilização da PEPSE em serviços de saúde de emergência que funcionam 24 horas (29).

A publicação de diretrizes simplificadas, incluindo as recomendações sobre quais esquemas utilizar, também contribuiu para reduzir as variações de tratamento em todo o país, sendo que os regimes de PEP mais utilizados refletem as recomendações vigentes em cada período. Por exemplo, os

esquemas de primeira linha recomendados entre janeiro/2011 e junho/2015 foram a combinação de lamivudina + zidovudina + fumarato de tenofovir ou a combinação de lopinavir/ritonavir + lamivudina + zidovudina (34). Da mesma forma, de julho de 2015 a junho de 2017, o esquema recomendado foi atazanavir/ritonavir + lamivudina + fumarato de tenofovir (12), enquanto de julho de 2017 a dezembro de 2019, o esquema recomendado foi dolutegravir + lamivudina + fumarato de tenofovir (35).

No entanto, as tendências da PEPSE também podem ser afetadas por outras estratégias de prevenção e de tratamento do HIV que modificam a vida afetiva, sexual e reprodutiva das pessoas vivendo com HIV. A disponibilidade da PrEP afetou o uso de PEP em outras localidades do mundo: em Queensland, Austrália, o subsídio da PrEP reduziu as prescrições de PEP em 0,5% (36), enquanto em um estudo na Escócia encontrou-se uma maior utilização de PEP entre homens que fizeram sexo com homens após o subsídio da PrEP (37). Embora existam diferenças substanciais no acesso e financiamento da PrEP e PEP entre os países, o subsídio total da PrEP, em 2018, no Brasil pode ter contribuído para o menor aumento no uso da PEPSE nos anos mais recentes, porque a PrEP provavelmente absorveu, pelo menos em parte, a demanda da PEPSE (38).

A evidência de que pessoas vivendo com HIV em uso de terapia antirretroviral e com carga viral indetectável possuem risco insignificante de transmissão sexual do HIV também surgiu durante o período deste estudo (30). Uma maior conscientização de que carga viral indetectável é igual a intransmissível (I=I) pode ter diminuído a procura da PEPSE como também a prescrição da PEPSE para casais sorodiferentes. A recomendação da PEPSE em casais

sorodiferentes ocorre nos casos em que os parceiros sexuais apresentam baixa adesão à terapia antirretroviral, cargas virais detectáveis, IST diagnosticadas ou práticas sexuais potencialmente de risco com outros parceiros (12).

Neste trabalho também foi identificado um aumento na proporção de pessoas que repetiram a PEPSE, variando entre 3,8% e 8,4% de 2011 a 2018. A proporção mais alta nos anos mais recentes é consistente com um estudo brasileiro anterior, onde aproximadamente 14% das pessoas repetiram a PEPSE em três anos (19), embora uma proporção maior de pessoas que dispensaram PEPSE (45%) possa relatar uso prévio de PEP (39). Estudos conduzidos em outras jurisdições relataram uma ampla variação na proporção da PEPSE repetida (18,22,40-42): de 3,7% em um ano na China (22) a 21,2% em 16 anos nos Estados Unidos (41), com ambos os estudos ocorrendo entre HSH, mas o último entre pessoas que usavam metanfetamina cristalizada, especificamente.

As principais características das pessoas que repetiram a PEPSE em 365 dias, incluíram idade entre 25-29 anos (em comparação com pessoas de 14-19, 35-39 ou 40+ anos), mulheres transgênero ou homens cisgênero (comparados com mulheres cisgênero) e homossexuais/gays/lésbicas ou bissexuais (comparados com heterossexuais). Notadamente, homens e pessoas de 25 a 29 anos representam, atualmente, o maior número de casos de HIV e um dos grupos com maiores taxas de detecção de aids no país (14). HSH brasileiros demonstraram maior consciência da PEP (43) e procuraram mais os serviços de saúde em comparação com outras populações. Por exemplo, foi encontrada uma baixa frequência de mulheres cisgênero ou transgênero nesse estudo, provavelmente refletindo as desigualdades de acesso à PEPSE no Brasil (44,45). A

disseminação equitativa da PEP no Brasil entre populações-chave ainda é um desafio devido às rotinas ocupadas dos profissionais de saúde e comportamentos de estigma remanescentes (46).

Foi identificado, também, uma grande proporção de pessoas que repetiram a PEPSE em serviços com maior número de pessoas em 2018 e em municípios de grande porte, com menor proporção na região Nordeste. Embora tenha ocorrido um aumento na prevalência da PEPSE nacionalmente, esses achados podem sinalizar fatores geográficos, socioeconômicos e relacionados a serviços relacionados a barreiras e desigualdades de acesso à saúde (47). Por exemplo, serviços de saúde concentrados em municípios maiores (48) podem dificultar o acesso de pessoas em áreas rurais ou remotas, e instalações com maior número de casos em municípios grandes geralmente oferecem cuidados assistenciais de melhor qualidade para pessoas vivendo com HIV (49).

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, não foi possível analisar aproximadamente 22% das dispensações nacionais de PEP que são coletadas como dados agregados de hospitais e departamentos de emergência (20). Portanto, o número total de pessoas em uso da PEPSE e a proporção de pessoas que repetiram a PEPSE possivelmente está subestimados. A cobertura do Siclom de dados nominais também mudou ao longo do tempo, e não foi possível determinar o efeito dessas mudanças em neste estudo. Em segundo lugar, existem dados ausentes consideráveis para algumas variáveis, principalmente devido ao preenchimento não obrigatório desses campos no Siclom, o que limita as inferências que podem ser feitas a partir deste trabalho.

Apesar dessas limitações, este estudo pôde contribuir para discussões de saúde pública sobre o uso e monitoramento da PEP. O Siclom é um sistema de informação nacional robusto e com potencial para rastrear pessoas com dispensação de PEP entre milhares de pessoas. Conseqüentemente, poderia ser automatizado para reconhecer PEP repetida, incluindo casos em uso da PEPSE. A capacidade de monitorar e melhorar o acesso à PEP da população poderia ser aprimorada pela ampliação das características registradas no sistema, como escolaridade, e registro de dados nominais em vez de dados agregados em hospitais públicos e prontos-socorros. Além disso, o sistema poderia incluir mensagens de diretrizes clínicas, enfatizando a PrEP e outras estratégias de prevenção do HIV para pessoas que estão recebendo a PEP, especialmente para pessoas que repetiram a profilaxia. A elucidação das características das pessoas que repetem a PEPSE é útil para desenvolver estratégias de prevenção e para o planejamento dos serviços de saúde. Além disso, pesquisas futuras poderiam avaliar se a disseminação da PrEP afeta o uso e a repetição da PEPSE no país.

4.1.6. Conclusão

Houve uma tendência crescente na prevalência de uso da PEPSE e na proporção de pessoas que repetiram a PEPSE no Brasil. Os grupos com maior proporção de pessoas que repetiram a PEPSE incluíram homens cisgênero, mulheres transgênero/travestis, homossexuais/gays/lésbicas e bissexuais. Esses achados indicam que a PEPSE continua sendo procurada pela população, apesar do surgimento de novas tecnologias e evidências científicas sobre prevenção e transmissão do HIV. A dispensação da PEPSE é um momento

importante para aconselhamento e oferta de novas tecnologias de prevenção, principalmente considerando que pessoas que repetiram a PEPSE podem ser elegíveis para a PrEP no Brasil. Assim, são necessárias estratégias voltadas para a prevenção e redução da repetição da PEPSE, principalmente entre jovens adultos, homens cisgênero, mulheres transgênero e homossexuais que procuram atendimento nas grandes cidades e em locais com maior número de pessoas

4.1.7. Referências

1. Henderson DK, Gerberding JL. Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis. *J Infect Dis.* 1989;160(2):321-327. doi:10.1093/infdis/160.2.321.
2. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1485-1490. doi:10.1056/NEJM199711203372101.
3. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(5):519-525. doi:10.1097/00126334-200404150-00010.
4. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD003510. doi:10.1002/14651858.CD003510.pub3.
5. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KK, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 3:S165-S169. doi:10.1093/cid/civ069.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996;45(22):468-480.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other nonoccupational exposure to

- HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service statement. *MMWR Recomm Rep*. 1998; 47(RR-17):1-14.
8. World Health Organization & International Labour Organization. Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection: joint WHO/ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. Published 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43838>. Accessed 11 Feb 2022.
 9. World Health Organization. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach: December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Published 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145719>. Accessed 11 Feb 2022.
 10. Wang Z, Yuan T, Fan S, et al. HIV Nonoccupational Postexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *AIDS Patient Care STDS*. 2020;34(5):193-204. doi:10.1089/apc.2019.0313.
 11. Pereira IO, Pascom ARP, Mosimann G, et al. Post-exposure prophylaxis following consented sexual exposure: impact of national recommendations on user profile, drug regimens and estimates of averted HIV infections. *HIV Medicine*. 2019;21(4):240–245. doi:10.1111/hiv.12825.
 12. Brazil, Ministry of Health. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV [Clinical and Therapeutic Guideline for HIV Post-Exposure Prophylaxis]. Published 2015. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-874905>. Accessed 1 Mar 2022 Mar 1.
 13. UNAIDS. UNAIDS Data 2020. Published 2020. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>. Accessed 15 Jul 2020.
 14. Brazil, Ministry of Health. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2019 [HIV/AIDS Epidemiological Bulletin 2019]. Published 2019. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2019/boletim-epidemiologico-especial-hiv-aids-2019/view>. Accessed 2 Mar 2020.
 15. Beymer MR, Bolan RK, Flynn RP, et al. Uptake and repeat use of postexposure prophylaxis in a community-based clinic in Los Angeles, California. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(9):848-855. doi:10.1089/AID.2014.0017.

16. Brazil, Ministry of Health. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV [Clinical and Therapeutic Guideline for HIV Pre-Exposure Prophylaxis]. Published 2018.
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_pre_exposicao_risco_infeccao_hiv.pdf. Accessed 1 Mar 2022.
17. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect.* 2017;93(3):214-216. doi:10.1136/sextrans-2016-052623.
18. Izulla P, McKinnon LR, Munyao J, et al. Repeat Use of Post-exposure Prophylaxis for HIV Among Nairobi-Based Female Sex Workers Following Sexual Exposure. *AIDS Behav.* 2016;20(7):1549-1555. doi:10.1007/s10461-015-1091-1.
19. Castoldi L, Berengan MM, Both NS, Fortes VS, Pinheiro TV. HIV post-exposure prophylaxis in vulnerable populations: a retrospective longitudinal study in a public health outpatient clinic in Rio Grande do Sul, Brazil, 2015-2018. *Epidemiol Serv Saude.* 2021;30(2):e2020646. doi:10.1590/S1679-49742021000200017.
20. Brazil. Painel PEP [PEP Panel]. <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/pep-profilaxia-pos-exposicao-ao-hiv-prevencao-combinada/painel-pep>. . Accessed 22 Mar 2022.
21. Altera o Título VI da Parte Especial do Decreto-Lei no 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal, e o art. 1o da Lei no 8.072, de 25 de julho de 1990, que dispõe sobre os crimes hediondos, nos termos do inciso XLIII do art. 5o da Constituição Federal e revoga a Lei n 2.252, de 1 de julho de 1954, que trata de corrupção de menores [It Changes Title VI of the Special Part of Decree-Law 2,848, of 7 December 1940 - Penal Code and art. 1 of Law 8072, 25 July 1990, which provides for heinous crimes, pursuant to item XLIII of art. 5 of the Federal Constitution and revokes Law 2252, 1 July 1954, which deals with corruption of minors]. *Brazilian Public Law 12,015 (2009 Aug 7)*. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2009/lei/l12015.htm. Accessed 30 Mar 2021.
22. Hou J, Wu Y, Xie L, et al. Post-exposure prophylaxis: an underutilised biomedical HIV prevention method among gay, bisexual and other men who have sex with men in China. *AIDS Care.* 2020;32(12):1573-1580. doi:10.1080/09540121.2020.1742864.
23. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomised noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual

- exposures to HIV. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):76-83. doi:10.1093/cid/cir333.
24. National Cancer Institute. *Joinpoint — Joinpoint Help System.* <https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint>. Accessed 01 Mar 2022.
 25. Sullivan PS, Giler RM, Mouhanna F, et al. Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012-2017. *Ann Epidemiol.* 2018;28(12):833-840. doi:10.1016/j.annepidem.2018.06.009.
 26. Brazilian Institute of Geography and Statistics. *Population Projection.* <https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/population/18176-population-projection.html?=&t=resultados>. Accessed 10 Oct 2020.
 27. UNAIDS. *Protect the goal: 2014 FIFA World Cup HIV prevention campaign in Brazil.* <https://unaid.org.br/proteja-o-gol/>. Accessed 22 Feb 2022.
 28. Brazil, Ministry of Health. *2015 Carnival Campaign.* http://www.aids.gov.br/sites/default/files/campanhas/2015/57625/mini_folder2.pdf. Accessed 22 Feb 2022.
 29. Vasconcelos, C. *Coquetel "do dia seguinte" pode evitar infecção pelo HIV em até 72 horas; entenda [A "morning after" cocktail can prevent HIV infection within 72 hours; understand].* Correio 24 horas. Published 25 Nov 2015. <https://www.correio24horas.com.br/noticia/nid/coquetel-do-dia-seguinte-pode-evitar-infeccao-pelo-hiv-em-ate-72-horas-entenda/>. Accessed 12 Feb 2022.
 30. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
 31. Fantástico. *Casos de Aids entre jovens aumentam mais de 50% em 6 anos no Brasil [AIDS cases among young people increase by more than 50% in 6 years in Brazil].* G1. Published 30 Nov 2014. <https://g1.globo.com/fantastico/noticia/2014/11/casos-de-hiv-entre-jovens-aumentam-mais-de-50-em-6-anos-no-brasil.html>. Accessed 12 Feb 2022.
 32. Coelho N. *Uso de medicamentos pós-exposição ao HIV terá protocolo [Use of post-exposure drugs to HIV will have a guideline].* Ministry of Health. <https://bvsmms.saude.gov.br/uso-de-medicamentos-pos-exposicao-ao-hiv-tera-protocolo/>. Accessed 30 Jan 2022.
 33. Sanches, M. *Cresce busca por droga que evita risco de Aids após relação insegura [The search for a drug that avoids the risk of AIDS grows after an insecure relationship].* O Globo. Published 2 Aug 2015. <https://oglobo.globo.com/saude/cresce-busca-por-droga-que-evita-risco-de-aids-apos-relacao-insegura-17054437>. Accessed 30 Jan 2022.

34. Brazil, Ministry of Health. *Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV- 2008: Suplemento III - tratamento e prevenção [Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected adults- 2008: Supplement III - treatment and prevention]*. Published 2010. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pub/2016/59204/suplemento_cosenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf. Accessed 1 Mar 2022.
35. Brazil, Ministry of Health. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco À Infecção Pelo HIV, IST e Hepatites Virais [Clinical and Therapeutic Guideline for HIV, STI and Viral Hepatitis Post-Exposure Prophylaxis]*. Published 2017. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_exposicao_HIV_IST_hepatites_virais.pdf. Accessed 1 Mar 2022.
36. Biggs K, O'Sullivan M, Palmer C, et al. Post-exposure prophylaxis in the era of pre-exposure prophylaxis: a study of post-exposure prophylaxis use in South-East Queensland since the Pharmaceutical Benefits Scheme listing of pre-exposure prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2020;31(5):426-431. doi:10.1177/0956462420911579.
37. Gillespie L, Lowrie M, Metcalfe R. Has the introduction of HIV pre-exposure prophylaxis had an impact on HIV post-exposure prophylaxis for sexual exposure prescriptions in men who have sex with men in the UK's largest health board?. *Sex Transm Infect*. 2018;94(6):462. doi:10.1136/sextrans-2018-053734.
38. Brazil, Ministry of Health. *Relatório de implantação da Profilaxia Pré-Exposição – PrEP HIV [Pre-Exposure Prophylaxis Implementation Report – HIV PrEP]*. Published 2019. https://prceu.usp.br/wp-content/uploads/2020/10/2019-Ministerio-da-Saude-Relatorio-relatorio_de_implantacao_da_profilaxia_pos-exposicao_web.pdf. Accessed 15 May 2022.
39. Silva MMS, Nichiata LYI, Simão NS, Silveira RAD. Conditions associated with adherence to HIV post-sexual exposure prophylaxis. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03699. doi:10.1590/S1980-220X2019028403699.
40. Armishaw J, Hoy JF, Watson KM, Wright EJ, Price BG, Pierce AB. Non-occupational post-exposure prophylaxis in Victoria, Australia: responding to high rates of re-presentation and low rates of follow-up. *Int J STD AIDS*. 2011;22(12):714-718. doi:10.1258/ijisa.2011.011174.
41. Oldenburg CE, Jain S, Mayer KH, Mimiaga MJ. Post-exposure prophylaxis use and recurrent exposure to HIV among men who have sex with men who use crystal methamphetamine. *Drug Alcohol Depend*. 2015;146:75-80. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.010.

42. Llewellyn C, Martin H, Nixon E. What is the extent of repeat prescriptions for post-exposure prophylaxis for HIV after sexual exposure among men who have sex with men in the UK?. *Sex Health*. 2016;13(6):595-596. doi:10.1071/SH16115.
43. Sousa LRM, Elias HC, Fernandes NM, Gir E, Reis RK. Knowledge of PEP and PrEP among people living with HIV/aids in Brazil. *BMC Public Health*. 2021;21(1):64. doi:10.1186/s12889-020-10135-3.
44. Dourado I, Guimarães MDC, Damacena GN, et al. Sex work stigma and non-disclosure to health care providers: data from a large RDS study among FSW in Brazil. *BMC Int Health Hum Rights*. 2019;19(1):8. doi:10.1186/s12914-019-0193-7.
45. Jalil EM, Grinsztejn B, Velasque L, et al. Awareness, Willingness, and PrEP Eligibility Among Transgender Women in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79(4):445-452. doi:10.1097/QAI.0000000000001839.
46. Ferraz D, Couto MT, Zucchi EM, et al. AIDS- and sexuality-related stigmas underlying the use of post-exposure prophylaxis for HIV in Brazil: findings from a multicentric study. *Sex Reprod Health Matters*. 2019;27(3):1650587. doi:10.1080/26410397.2019.1650587.
47. Albuquerque MV, Viana ALD, Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017;22(4):1055-1064. doi:10.1590/1413-81232017224.26862016.
48. Astolfo S, Kehrig RT, Oliveira LR. Availability of resources in Brazilian National Health System outpatient services for people living with HIV in Mato Grosso, Brazil, 2016. *Epidemiol Serv Saude*. 2018;27(3):e2017406. doi:10.5123/S1679-49742018000300001.
49. Nemes MI, Melchior R, Basso CR, Castanheira ER, de Britto e Alves MT, Conway S. The variability and predictors of quality of AIDS care services in Brazil. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:51. doi:10.1186/1472-6963-9-51.

4.2. Estudo 2: Adesão à profilaxia diária de pré-exposição ao HIV (PrEP) no Brasil: um estudo de coorte nacional desde a implantação

Crepalde-Ribeiro, K; Braga, MG; Silveira, MR; Pearson, SA; Melo, POS; Ferraz MMD; de Oliveira Costa, J. ***Adherence to daily HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Brazil: a nationwide cohort study.*** Estudo deverá ser submetido à *HIV Medicine*.

Resumo

Introdução: O Brasil foi o primeiro país da América Latina a subsidiar a PrEP em dezembro de 2017. Para a efetividade da PrEP na redução da transmissão do HIV, é necessário pelo menos 60% de adesão ao tratamento. O objetivo com este trabalho foi avaliar a adesão de pessoas à PrEP, em até 365 dias a partir do início de sua utilização, em 2018, no Brasil. Foram identificadas, ainda, as características dos indivíduos e dos serviços de saúde associadas independentemente à adesão.

Métodos: Estudo de coorte utilizando dados de um sistema eletrônico nacional de dispensação de antirretrovirais. O estudo incluiu todas as pessoas que iniciaram a PrEP, em 2018, com 14 anos ou mais de idade. A adesão à PrEP foi estimada usando a PDC desde a primeira data de dispensação até 365 dias de acompanhamento. Considerou-se em adesão ao tratamento as pessoas com $PDC \geq 60\%$. Para determinar as características associadas à adesão, foi realizada uma análise de regressão logística mutuamente ajustada. Foram realizadas análises de sensibilidade elevando o limiar de adesão ($PDC \geq 80\%$); ou censurando pessoas pelo tempo de acompanhamento.

Resultados: Foram incluídas 5.131 pessoas, das quais 65,7% aderiram à PrEP ao final de 365 dias ($PDC \geq 60\%$). Foram encontradas as seguintes características associadas à maior probabilidade de adesão: ser homem cisgênero (aOR = 1,28) em relação a mulher cisgênero; homossexual (aOR = 1,82) ou bissexual (aOR = 1,41) em comparação aos heterossexuais; idade superior a 40 anos em comparação a idade inferior a 40 anos ($0,37 > aOR >$

0,87); ter mais de 12 anos de estudos comparativamente a ter menor escolaridade ($0,70 > aOR > 0,77$); e residir nas regiões Norte ($aOR = 0,64$) ou Centro-Oeste ($aOR = 0,75$) do Brasil em relação a residir na região Sul. Utilizando um limiar de adesão mais elevado ($PDC \geq 80\%$), a proporção de pessoas aderentes diminuiu para 56,0% enquanto considerar a perda de acompanhamento elevou a proporção de pessoas em adesão para 91,6%. No entanto, as características associadas a adesão permaneceram semelhantes.

Conclusão: Foi encontrada uma considerável proporção de pessoas que não estão em adesão a PrEP. Foram identificados aspectos sociodemográficos que podem orientar o desenvolvimento de intervenções de saúde que possivelmente contribuirão para reverter o aumento de novos casos de HIV no Brasil. É importante reforçar e desenvolver políticas de saúde pública que visem melhorar a adesão à PrEP para máxima efetividade.

Palavras-chave: profilaxia pré-exposição, prevenção do HIV, adesão ao medicamento

2.2.2. Introdução

No Brasil, cerca de 930 mil pessoas viviam com HIV em 2019, e a epidemia ainda não está sob controle. Entre 2010 e 2019, as novas infecções por HIV aumentaram 19% [1], e 40% delas ocorreram entre homens gays ou bissexuais [2]. O Brasil era o único da América Latina a oferecer PrEP totalmente subsidiada para a população por meio do SUS em dezembro de 2017 [1,3].

A PrEP é altamente eficaz na redução da transmissão do HIV, como demonstrado em ensaios clínicos em indivíduos com diferentes identidades de gênero ou orientações sexuais, utilizando a PrEP comparada com placebo ou apenas com o tenofovir [4-7]. Existem, também, evidências sobre a efetividade da PrEP no mundo real. Em São Paulo, foi observada uma redução no número de casos desde a implementação da PrEP [8]. Em um estudo nacional escocês, comparando dois anos antes e dois anos depois de se instituir o Programa Nacional PrEP HIV (*National HIV PrEP program*), foi demonstrada uma redução de 75% na taxa de incidência de HIV após a implementação deste programa [9]. Em um estudo australiano foi demonstrada uma redução de risco relativo de 25,1% comparando-se dados de um ano antes e um ano depois da implantação da PrEP, com todas as soroconversões para o HIV ocorridas em pessoas em não adesão [10]. Em coortes desenvolvidas no Canadá e nos Estados Unidos foram identificadas soroconversões apenas em pessoas que descontinuaram a PrEP, sendo três no estudo canadense e duas no estudo estadunidense [11,12].

A adesão à profilaxia é essencial para alcançar a eficácia da PrEP [13-15]. As pessoas devem tomar quatro ou mais comprimidos por semana para máxima eficácia [14,16]. Assim, a adesão à PrEP ao longo do tempo tornou-se uma questão crítica na implementação da profilaxia e um desafio para a saúde pública [17]. Em uma recente metanálise global descobriu-se que 42% dos usuários da PrEP tiveram adesão abaixo do ideal, com apenas um dos 24 estudos realizados na América do Sul, especificamente no Brasil [18]. Nesse estudo brasileiro detectou-se que 26% dos participantes não apresentavam concentrações dos fármacos que representavam, pelo menos, quatro doses por semana [19]. Em

outro estudo no Brasil, constatou-se que aproximadamente 38% dos usuários da PrEP relataram pelo menos uma barreira ao seu uso, como a necessidade de mudar a rotina diária ou esquecer de tomar os comprimidos; e uma alta proporção de pessoas (40%) não fizeram o uso de, pelo menos, uma dose em um mês [19]. Em conjunto, esses achados indicam que o uso regular da PrEP na vida real é desafiador e é um ponto-chave para as ações dos serviços de saúde.

A PrEP é custo-efetiva para a prevenção do HIV na perspectiva do SUS [20]. De acordo com a principal evidência sobre a adesão a PrEP em nível nacional no Brasil, quase um quarto das pessoas que usavam da profilaxia em 2018 relatou não ter tomado todas os comprimidos nos primeiros 30 dias desde o início da PrEP. Na última consulta de saúde disponível (sem dados sobre quando ocorreu), a proporção de pessoas em adesão caiu para 63% [21]. Contudo, não há evidência em estudos nacionais de fatores associados à adesão considerando um longo período de acompanhamento ou usando dados administrativos de dispensação.

Diante do contexto apresentado, objetivou-se avaliar a adesão à PrEP, em 365 dias, em todos os brasileiros iniciando a profilaxia, e identificar características das pessoas e dos serviços de saúde associadas à adesão.

2.2.3. Métodos

Este estudo é uma coorte de pessoas iniciando a PrEP identificadas por dados administrativos de um sistema eletrônico nacional de dispensação de antirretrovirais, o Siclom, no qual inclui-se a PrEP subsidiada. A PrEP, na

posologia oral diária com tenofovir 300 mg + entricitabina 200 mg, foi listada no SUS em maio de 2017 [22] e implementada com a distribuição nos serviços públicos de saúde em dezembro de 2017 [23]. Esses medicamentos são dispensados em UDM, que são serviços especializados para HIV, hepatites virais e IST. O Ministério da Saúde do Brasil disponibilizou dados de dispensação para o grupo de pesquisa GEADIC desde a implementação da PrEP até dezembro de 2019.

2.2.3.1. Período de análise e critérios de inclusão

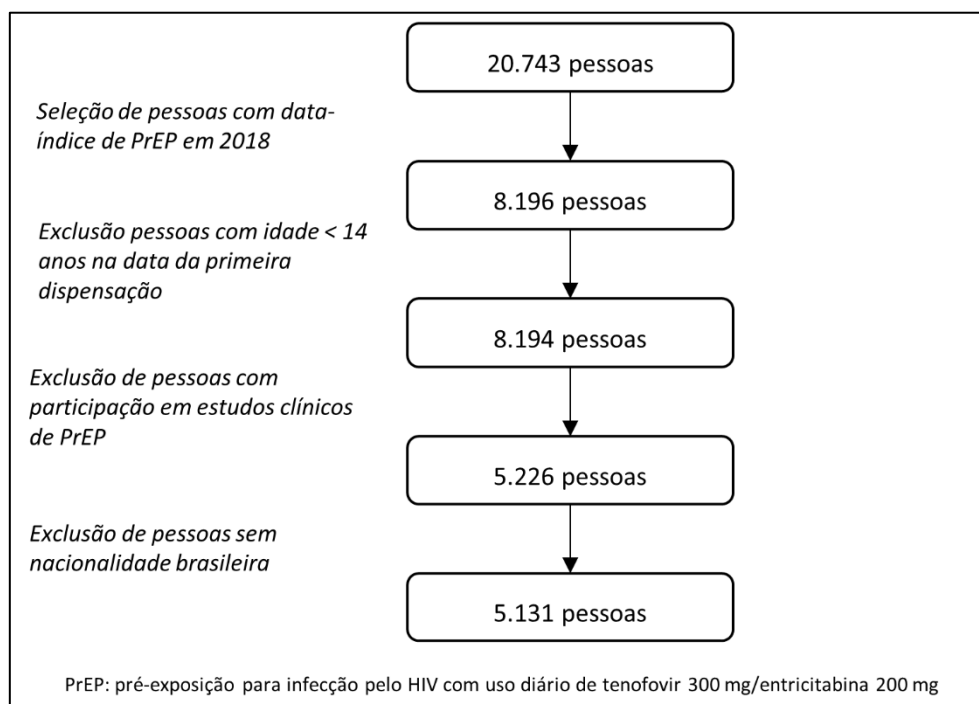
As pessoas elegíveis para a PrEP, no SUS, eram os gays ou outros HSH; pessoas trans; trabalhadoras do sexo ou parceiros em relações sorodiferentes. Essas pessoas também precisavam ter histórico de sexo anal ou vaginal frequentemente sem preservativo; sexo sem preservativo com alguém vivendo com HIV que não estava em tratamento; uso repetido de PEP; ou episódios frequentes de IST [3].

Após a identificação de dados inválidos (por exemplo, registros de exames, sinalizados como tal no sistema), foi realizado o pareamento probabilístico de dados no Siclom para identificar registros que se referem à mesma pessoa, mas que possuem um ou mais campos de identificação com valores diferentes. Nesse processo, também ocorreu a anonimização dos dados. Foi empregado a Dedupe, uma biblioteca Python que utiliza aprendizado de máquina para realizar desduplicação rapidamente em dados estruturados [25]. As variáveis consideradas para o relacionamento dos dados foram nome completo do paciente, nome da mãe, CPF, estado e cidade de nascimento, sexo e data de

nascimento. Todo o texto foi convertido para minúsculas, removendo os conectores de nomes. Para comparar os nomes, foi empregada a biblioteca Python FuzzyWuzzy [24] para comparar nomes.

Foram selecionadas as pessoas (Figura 12) com a primeira dispensação da PrEP (data-índice) entre janeiro e dezembro de 2018. Foram incluídas apenas as pessoas com 14 anos ou mais, por ser esta a idade mínima legal para sexo consentido no Brasil [26]. De modo a selecionar apenas as pessoas iniciando a PrEP, foram excluídas aquelas que participaram de estudos de intervenção sobre PrEP (Combine!, PrEP Brasil e ImPrEP) [27,28,29], conforme identificado no Siclom. Foram selecionadas apenas aquelas de nacionalidade brasileira para evitar possível perda de seguimento ou uso da PrEP anteriormente ao início de dispensação pelo Siclom.

Figura 12 - Processo de seleção de pessoas de acordo com os critérios de inclusão



2.2.3.2. Medida de adesão à PrEP

A adesão à PrEP foi estimada por PDC, calculada a partir dos registros de dispensação de medicamentos. Considerou-se o intervalo entre as dispensações e a quantidade de comprimidos dispensados. Foi assumido o uso diário e contínuo da PrEP para todos os participantes, conforme recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas vigente no momento da implantação da profilaxia no Brasil [3]. Desta maneira, se uma pessoa teve 30 comprimidos dispensados, presume-se que ela teve 30 dias cobertos.

Foram somadas dispensações desde a data-índice até 365 dias. Essa soma foi dividida por 365 (período de acompanhamento completo, ou seja, total teórico de dias que as dispensações da PrEP deveriam cobrir) [30]. O resultado foi expresso em porcentagem. Considerou-se como 100% o máximo de PDC, mesmo para as pessoas que ultrapassaram esse percentual, excluindo o excesso no fim do acompanhamento. Por fim, considerou-se em adesão a pessoa que teve 60% dos dias cobertos no seguimento, ou seja, uso de quatro comprimidos em sete dias; equivalente a 219 comprimidos em 365 dias [16].

2.2.3.3. *Covariáveis*

As covariáveis foram selecionadas do Siclom e obtidas por autorrelato das pessoas em sua primeira dispensação, conforme detalhado anteriormente. Incluem identidade de gênero, idade, orientação sexual, cor da pele/etnia e escolaridade. Também foram utilizadas a região brasileira de residência do usuário a partir do estado de residência; e o total de pessoas diferentes atendidas em cada UDM, em 2018, estratificando-as pelo percentil maior ou igual 90. Ademais, foi calculada a mediana de dias entre a primeira e a última dispensação da PrEP de quem teve mais de duas dispensações.

2.2.3.4. *Análise estatística*

As características das pessoas foram analisadas por frequências e comparadas pelo status de adesão. Foram utilizados o Teste Qui-Quadrado de Pearson ou o Teste Exato de Fisher ($\alpha = 0,05$) e expressos os intervalos de confiança de 95% para avaliar as diferenças entre os grupos.

Para determinar as características associadas à adesão à PrEP, foi empregada a regressão logística mutuamente ajustada com método de eliminação *stepwise backward*. Inicialmente, todas as variáveis foram incluídas no modelo, exceto a mediana de dias entre a primeira e a última dispensação da PrEP. Em cada etapa de seleção do modelo com melhor ajuste, foi excluída a variável o valor-p mais alto (se valor-p < 0,05) e executada a regressão novamente. Esse processo é interrompido quando todas as variáveis apresentaram valor-p < 0,05. Foi calculada a Área Sob a Curva de Características Operacionais do Receptor (AUROC) para examinar a capacidade do modelo de regressão logística final para prever a adesão (bom ajuste se AUROC \geq 0,7). A multicolinearidade dos modelos de regressão foi avaliada por meio do fator de inflação de variação (multicolinearidade se o valor \geq 5). As regressões logísticas incluíram apenas casos com dados completos. Entretanto, apenas a região brasileira de residência apresentou dados faltantes.

Foi utilizado o *software Python* versão 3.9.12 (2022 Python Software Foundation) para desenvolvimento do pareamento e anonimização e o *software R* versão 4.1.3 (2022 The R Foundation for Statistical Computing) para os critérios de inclusão e exclusão e análises estatísticas.

2.2.3.5. *Análise de sensibilidade*

Foram realizadas duas análises de sensibilidade independentes. Primeiramente, foi investigado o impacto da utilização de um limiar de adesão conservador (PDC \geq 80%) [31,32]. Em seguida, foi avaliado o impacto da perda de seguimento ao censurar as pessoas em sua última dispensação dentro de 365 dias a partir da

data-índice. Para esta análise foi utilizada a medida CMA5 [30], na qual não se considera um período fixo para todos as pessoas incluídas, mas tempos de acompanhamento diferentes para cada indivíduo com base no número de dias desde a data-índice até a última dispensação. Como o CMA5 precisa de pelo menos duas datas de dispensação para ser estimado, foram excluídas as pessoas com apenas uma dispensação da PrEP.

2.2.3.6. *Ética*

O estudo integra o Projeto ECOART, aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Número: 31192914.3.0000.5149).

2.2.4. Resultados

Um total de 5.131 pessoas que iniciaram a PrEP em 2018 atenderam aos critérios de elegibilidade para este estudo (Tabela 3). Uma elevada proporção de pessoas tinha entre 25 a 34 anos (45,0%), com média de idade na primeira dispensação da PrEP de 32,8 (DP = 9,1) e mediana de 31 anos (min = 17, máx = 76). A maioria era homens cisgênero (84,3%), e apenas 1,8% se identificaram como transgêneros. Houve uma elevada proporção de homossexuais/gays/lésbicas (69,4%) e brancos (57,0%). As pessoas incluídas, comumente, tinham 12 anos ou mais de escolaridade (71,1%), indicando que uma elevada proporção estava, no mínimo, na graduação. A maioria residia nas regiões Sudeste ou Sul do Brasil (76,4%) e aproximadamente metade iniciou a PrEP em UDM com alta quantidade de pessoas (acima do percentil 90). A mediana de dias entre a primeira e a última dispensação da PrEP dos indivíduos com mais de duas dispensações foi de 294 dias (IQR 200-330, min = 0, max = 365). Um total de 592 (11,5%) pessoas tiveram uma única dispensação da PrEP em um ano.

**Tabela 3 - Características basais das pessoas que utilizaram PrEP
incluídas no estudo (N= 5.131)**

Características basais	n (%)
Faixa etária na primeira dispensação da PrEP (anos)	
14-24	929 (18,1)
25-29	1.229 (24,0)
30-34	1.080 (21,0)
35-39	843 (16,4)
40+	1.050 (20,5)
Identidade de gênero	
Mulheres cisgênero	777 (15,1)
Mulheres transgênero/ Travestis	80 (1,6)
Homens cisgênero	4.244 (84,3)
Homens transgênero	8 (0,2)
Dados ausentes	22 (0,4)
Orientação sexual	
Heterossexual	1.147 (22,4)
Homossexual/Gay/Lésbica	3.560 (69,4)
Bissexual	424 (8,3)
Cor da pele/Etnia	
Branco	2.924 (57,0)
Preto	561 (10,9)
Pardo	1.564 (30,5)
Amarelo	64 (1,2)
Indígena	18 (0,4)
Nível de escolaridade (anos)	
0-7	300 (5,8)
8-11	1.184 (23,1)
12+	3.647 (71,1)
Região brasileira de residência	
Norte	137 (2,7)
Nordeste	447 (8,7)
Sudeste	3.147 (61,3)
Sul	777 (15,1)
Centro-Oeste	251 (4,9)
Dados ausentes	372 (7,2)
Total de pessoas atendidas por UDM	
1-175	2.524 (49,2)
176-407	2.607 (50,8)

UDM: Unidade Dispensadora de Medicamentos

Um total de 3.371 pessoas (65,7%) atingiu PDC \geq 60% em 365 dias de seguimento (Tabela 4). Em comparação com o grupo em não adesão, a maior proporção de pessoas que aderiram à PrEP tinha 40 anos ou mais (21,8%), eram homens cisgênero (86,7%), homossexuais/gays/lésbicas (74,1%), brancos (58,7%), com 12 ou mais anos de estudo (75,2%) e residentes na Região Sudeste do Brasil (67,8%).

Tabela 4 - Características das pessoas de acordo com o percentual de dias cobertos considerando um ponto de corte de 60% para adesão à profilaxia pré-exposição (PrEP) (N = 5.131)

Características basais	Adesão (PDC ≥ 60%) N = 3.371		Não adesão (PDC < 60%) N = 1.760		Valor-p
	n	% [IC 95%]	n	% [IC 95%]	
Faixa etária na primeira dispensação da PrEP (anos) ^a					<0,001*
14-24	498	14,8 [13,6-16,0]	431	24,5 [22,5-26,6]	
25-29	782	23,2 [21,8-24,7]	447	25,4 [23,4-27,5]	
30-34	757	22,5 [21,1-23,9]	323	18,4 [16,6-20,2]	
35-39	598	17,7 [16,5-19,1]	245	13,9 [12,3-15,6]	
40+	736	21,8 [20,4-23,3]	314	17,8 [16,1-19,7]	
Identidade de gênero ^b					<0,001*
Mulheres cisgênero	403	12,0 [10,9-13,1]	374	21,4 [19,5-23,4]	
Mulheres transgênero / Travestis	43	1,3 [0,9-1,7]	37	2,1 [1,5-2,9]	
Homens cisgênero	2.914	86,7 [85,5-87,8]	1.330	76,1 [74,1-78,1]	
Homens transgênero	2	0,1 [0,1-0,2]	6	0,3 [0,1-0,7]	
Orientação Sexual ^a					<0,001*
Heterossexual	610	18,1 [16,8-19,4]	537	30,5 [28,4-32,7]	
Homossexual/Gay/Lésbica	2.499	74,1 [72,6-75,6]	1.061	60,3 [58,0-62,6]	
Bissexual	262	7,8 [6,9-8,7]	162	9,2 [7,9-10,7]	
Cor da pele/Etnia ^a					0,005*
Branco	1.979	58,7 [57,0-60,4]	945	53,7 [51,3-56,0]	
Preto	363	10,8 [9,7-11,9]	590	11,2 [9,8-12,8]	
Marrom	974	28,9 [27,4-30,5]	198	33,5 [31,3-35,8]	
Amarelo	45	1,3 [1,0-1,8]	19	1,1 [0,7-1,7]	
Indígena	10	0,3 [0,1-0,5]	8	0,5 [0,2-0,9]	
Nível de escolaridade (anos) ^a					<0,001*
0-7	153	4,5 [3,9-5,3]	147	8,4 [7,1-9,7]	
8-11	684	20,3 [18,9-21,7]	500	28,4 [26,3-30,6]	
12+	2.534	75,2 [73,7-76,6]	1.113	63,2 [60,9-65,5]	
Região brasileira de residência ^a					<0,001*
Norte	71	2,3 [1,8-2,9]	66	4,0 [3,1-5,1]	
Nordeste	288	9,2 [8,2-10,3]	159	9,7 [8,3-11,2]	
Sudeste	2.116	67,8 [66,1-69,5]	1.031	62,9 [60,5-65,2]	
Sul	496	15,9 [14,6-17,2]	281	17,1 [15,3-19,1]	
Centro Oeste	149	4,8 [4,1-5,6]	102	6,2 [5,1-7,5]	
Total de pessoas atendidas por UDM ^a					0,445
1-175	1.587	47,1 [45,4-48,8]	937	53,2 [50,9-55,6]	
176-407	1.784	52,9 [51,2-54,6]	823	46,8 [44,4-49,1]	

a Calculado pelo Teste Qui-Quadrado de Pearson; b Teste Exato de Fisher; *valor p<0,01.

A partir da regressão logística multivariada (Tabela 5), a adesão (PDC $\geq 60\%$) foi associada à homens cisgênero (OR = 1,28 [1,01-1,62]) comparados a mulheres cisgênero; homossexuais/gays/lésbicas (OR = 1,82 [1,45-2,28]) e bissexuais (OR = 1,41 [1,06-1,89]) em comparação com heterossexuais. Pessoas com idade < 40 anos, com excessão de 35 a 39 anos, apresentaram menor chance de adesão a PrEP em comparação com pessoas com 40 anos ou mais (0,37 < OR < 0,78). Ademais, em comparação com os indivíduos de maior escolaridade (ou seja, 12 ou mais anos de estudo), todos os demais apresentaram menores probabilidades de aderir à PrEP. As pessoas que moravam nas regiões Norte (aOR = 0,64 [0,45-0,92]) e Centro-Oeste (aOR = 0,75 [0,57-0,99]) também tiveram chances menores de aderir à PrEP em comparação com as pessoas que moram na região Sudeste do Brasil. A AUROC obtida para o modelo final foi de 0,6408.

Tabela 5 - Modelo final de regressão logística mutuamente ajustado predizendo a probabilidade de adesão (PDC \geq 60%) à Profilaxia Pré-Exposição ao HIV (PrEP) de acordo com características das pessoas e dos serviços de saúde (N = 4.737)

Características basais	OR ajustado	IC 95%	Valor-p
Identidade de gênero			
<i>Mulheres cisgênero</i>	Referência		
<i>Mulheres Transgênero/ Travestis</i>	1,12	(0,67-1,89)	0,655
<i>Homens cisgênero</i>	1,28	(1,01-1,62)	0,038*
<i>Homens transgênero</i>	0,31	(0,04-1,41)	0,162
Faixa etária na primeira dispensação da PrEP (anos)			
<i>14-24</i>	0,37	(0,30-0,46)	<0,001**
<i>25-29</i>	0,57	(0,47-0,70)	<0,001**
<i>30-34</i>	0,78	(0,64-0,96)	0,018*
<i>35-39</i>	0,89	(0,72-1,10)	0,283
<i>40+</i>	Referência		
Orientação sexual			
<i>Heterossexual</i>	Referência		
<i>Homossexual/Gay/Lésbica</i>	1,82	(1,45-2,28)	<0,001**
<i>Bissexual</i>	1,41	(1,06-1,89)	0,019*
Nível de escolaridade (anos)			
<i>0-7</i>	0,70	(0,53-0,93)	0,014*
<i>8-11</i>	0,77	(0,66-0,9)	0,001**
<i>12+</i>	Referência		
Região brasileira de residência			
<i>Norte</i>	0,64	(0,45-0,92)	0,015 *
<i>Nordeste</i>	1,03	(0,83-1,27)	0,817
<i>Sudeste</i>	Referência		
<i>Sul</i>	0,96	(0,81-1,14)	0,637
<i>Centro Oeste</i>	0,75	(0,57-0,99)	0,038*

2.2.4.1. Análise de sensibilidade

Utilizando um limiar de adesão elevado (PDC \geq 80%), a proporção de pessoas em adesão diminuiu para 56,0% (N = 2.872). No entanto, os mesmos fatores permaneceram associados à adesão na regressão logística multivariada. A única exceção foram os bissexuais quando comparados aos heterossexuais (valor-p =

0,105). Um total de 4.507 pessoas contribuíram para a análise de sensibilidade avaliando o impacto da perda de seguimento, sendo que 4.127 (91,6%) pessoas foram consideradas em adesão ($PDC \geq 60\%$). Os fatores associados à adesão permaneceram semelhantes, com duas exceções: a escolaridade não foi incluída, mas a cor da pele/etnia permaneceu no modelo. Mulheres transgênero/travestis tiveram menor probabilidade (aOR = 0,39 [0,20-0,81]) de aderir à PrEP em relação às mulheres cisgênero, mas os homens cisgênero não apresentaram diferença (aOR = 0,93 [0,60-1,43]). Os negros apresentaram menor chance (aOR = 0,67 [0,48-0,95]) de aderir à PrEP em comparação aos brancos. Em comparação com pessoas com 40 anos ou mais, pessoas com menos de 40 anos na primeira dispensação da PrEP tiveram menor chance de aderir à PrEP, exceto quem tinha 14-24 anos (25-29 anos: aOR=0,5 [0,33-0,75]; 30-34 anos: aOR=0,42 [0,29-0,62]; 35-39 anos: aOR=0,36 [0,24-0,54]).

2.2.5. Discussão

Este estudo de vida real, importante para demonstrar evidências sobre o uso de tecnologias em saúde, revelou que 66% das pessoas que iniciaram a PrEP no Brasil, em 2018, aderiram à PrEP em 365 dias de acompanhamento. Ademais, foram identificados os seguintes grupos de pessoas com maior chance de adesão: homens cisgênero, homossexuais/bissexuais, pessoas com 40 anos ou mais na primeira dispensação da PrEP, pessoas com 12 ou mais anos de estudo e pessoas residentes na região Sudeste.

A proporção de pessoas em adesão ficou próximo do relatado em estudos realizados no Brasil ou em outras jurisdições (63%-74%) [22,32,33]. Foi menor

do que um estudo brasileiro (74%), no qual a adesão foi medida por concentração dos fármacos no sangue [19], mas semelhante à publicação do Ministério da Saúde usando autorrelato de avaliação de adesão nos últimos 30 dias (63%) [22]. O percentual de pessoas em adesão com 365 dias de acompanhamento deste trabalho foi ligeiramente superior àquele relatado em uma metanálise global usando o mesmo tempo de acompanhamento (58%) [18]. No entanto, é menor quando comparados aos de países de alta renda: em uma coorte nacional de veteranos estadunidenses encontrou-se uma mediana de PDC de 74% [31] e em uma coorte estadual na Austrália encontrou-se uma taxa média de posse de medicamentos de aproximadamente 70% [33]. Esses estudos internacionais tiveram populações diferentes e usaram métodos indiretos distintos para estimar a adesão.

Em alguns ensaios clínicos com mulheres africanas foi encontrado menos de 40% das participantes em adesão à PrEP. Algumas das hipóteses elencadas são a falta de apoio social ou a percepção de que as mulheres estavam em menor risco de infecção pelo HIV [15,34]. É possível que outros motivos também possam contribuir para a menor adesão à PrEP, como pressões relacionadas ao cuidado da família e do trabalho [35], reações hostis dos parceiros, incluindo acusações de infidelidade [36] e discriminação em serviços de saúde sofridas pelas trabalhadoras do sexo [37]. Destaca-se, ainda, a possibilidade de mulheres estarem usando a PrEP para fins reprodutivos, interrompendo o uso após a gravidez, ou utilizando enquanto o parceiro não está indectável para se tornar intransmissível.

Em relação à orientação sexual, os heterossexuais podem acreditar que possuem um menor risco de infecção pelo HIV em comparação aos homossexuais. Em um estudo qualitativo foi evidenciado o medo dos heterossexuais de serem erroneamente identificados como uma pessoa vivendo com HIV ou ter o status sorológico da parceira divulgado quando em relacionamento sorodiferente [38]. No entanto, HSH também relatam medo de serem percebidos como vivendo com HIV [39]. Mais estudos são necessários para avaliar as singularidades da orientação sexual em relação à adesão.

A população mais jovem contribui para o aumento da epidemia de HIV no Brasil [2]; no entanto, os mais jovens têm menor chance de aderir à PrEP quando comparados às pessoas com 40 anos ou mais. Jovens HSH podem enfrentar várias dificuldades para a adesão à PrEP [40]. Por exemplo, os jovens são desproporcionalmente impactados por barreiras estruturais à PrEP, como dificuldades de procurar os sistemas de saúde por conta própria ou a impossibilidade de visitar o serviço de saúde com frequência [39].

Alguns estudos não encontraram associação entre escolaridade e adesão à PrEP [11,41], incluindo dois estudos brasileiros [19,20]. Níveis mais altos de escolaridade estão associados a maior letramento em saúde [42], e maior letramento em saúde pode estar associado a adesão [43]. No entanto, não foi encontrado nenhum estudo comparando letramento em saúde e adesão à PrEP.

Por fim, existem diversas desigualdades nas regiões brasileiras, como baixo desenvolvimento socioeconômico e baixa oferta de serviços locais de saúde na região Norte [44], incluindo poucos serviços que ofereciam PrEP nessas regiões

[45]. Foi demonstrado que a distância do serviço de saúde e a residência da pessoa pode impactar na adesão à PrEP [46]. Além disso, em um estudo foi constatado que as cidades da região Norte apresentam maior proporção de HSH com baixa renda quando comparadas a outras regiões [47].

Algumas mudanças ocorreram para aumentar o acesso dos brasileiros à PrEP após o período de acompanhamento avaliado neste estudo, e isso pode impactar tanto nas formas de mensurar quanto nos padrões de adesão no futuro. Em 2022, o Ministério da Saúde recomendou a PrEP orientada a eventos para HSH e pessoas transgêneras designadas como sexo masculino ao nascer com histórico de menor frequência de relações sexuais [48]. Além disso, a PrEP pode ser prescrita por enfermeiros desde 2020 [49], e está em discussão a prescrição por farmacêuticos [50]. Ademais, foi autorizada a dispensação no SUS da PrEP para prescrições realizadas em serviços privados de saúde desde 2021 [51].

Este trabalho possibilitou identificar aspectos importantes para a prática clínica. O conhecimento das pessoas com maior chance de adesão também auxilia os clínicos e o governo a criar intervenções e incitar pesquisas voltadas para aprofundar determinantes relacionadas a essas populações [40]. Não obstante a importância dos HSH para o controle do HIV no Brasil [2], as mulheres cisgênero e heterossexuais necessitam de ações direcionadas. Jovens e indivíduos com pouca escolaridade também precisam serem considerados no desenvolvimento e implementação de estratégias para dar continuidade ao uso correto da PrEP. Além disso, os achados reforçam a essencialidade de lidar com as disparidades entre as regiões brasileiras. Para apoiar continuamente a prática

clínica e as ações governamentais, a adesão à PrEP em nível nacional poderia ser avaliada periodicamente com um prazo maior, incluindo fatores relacionados a esse desfecho.

Este trabalho possui algumas limitações. Não foi possível elucidar os motivos da não adesão. Por exemplo, uma parte das pessoas pode descontinuar a PrEP porque não está apresentando exposições de risco. Além disso, não é possível garantir que todas as pessoas que receberam PrEP cumpram a diretriz de elegibilidade da PrEP do Ministério da Saúde. Por exemplo, os heterossexuais somente seriam elegíveis se forem trabalhadores do sexo ou estivessem em uma relação sorodiferente, mas não é possível obter essa informação nos dados disponíveis no Siclom. Foram incluídas poucas mulheres transgênero, o que limitou a inferência dos achados neste grupo. A população em 2018, ano de implementação da profilaxia no país, pode também não ser representativa de usuários da PrEP em anos posteriores, sendo possivelmente caracterizada por pessoas mais engajadas no cuidado à saúde.

Houve uma atualização do Siclom em junho de 2021 com a inclusão de características que podem melhorar a capacidade de identificar grupos com maior risco de não adesão, tais como: situação de rua; consumo de bebidas alcoólicas ou uso de drogas ilícitas em nos últimos três meses; e aceitar dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou serviços por sexo. Todavia, não foi incluída após atualização do Siclom uma variável sobre a renda das pessoas, que também poderia contribuir na melhor elucidação do cenário epidemiológico e priorização de políticas públicas.

2.2.6. Conclusão

Encontrou-se uma considerável proporção de pessoas em adesão a PrEP no Brasil com 365 dias de acompanhamento. Foram encontrados alguns fatores com maior probabilidade de adesão, tais como ser homem cisgênero, homossexual, ter idade acima de 40 anos, 12 anos ou mais de escolaridade e residir na região Sudeste. O acesso público à PrEP no Brasil é um importante avanço na prevenção nacional ao HIV. No entanto, é importante reforçar ou criar políticas públicas de saúde que visem melhorar o número de pessoas com ótima adesão para a efetividade da PrEP.

2.2.7. Referências

1. UNAIDS. UNAIDS Data 2020. Published 2020.
<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>. Accessed 15 Jul 2020.
2. Brazil, Ministry of Health. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2020 [HIV/AIDS Epidemiological Bulletin 2020]. Published 2020.
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hivaids-2020>. Accessed 10 Jul 2020.
3. Brazil, Ministry of Health. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV [Clinical and Therapeutic Guideline for HIV Pre-Exposure Prophylaxis]. Published 2018.
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_profilaxia_pre_exposicao_risco_infeccao_hiv.pdf. Accessed 1 Mar 2022.
4. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi:10.1056/NEJMoa1011205
5. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524

6. Spinner CD, Boesecke C, Zink A, et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. *Infection*. 2016;44(2):151-158. doi:10.1007/s15010-015-0850-2
7. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434. doi:10.1056/NEJMoa1110711
8. São Paulo. Boletim Epidemiológico de IST/Aids: Cidade de São Paulo 2020 [IST/AIDS Epidemiological Bulletin 2020: São Paulo City]. Published 2020. https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/boletim_epidemiologico_dez20.pdf. Accessed 18 Jun 2022.
9. Estcourt C, Yeung A, Nandwani R, et al. Population-level effectiveness of a national HIV preexposure prophylaxis programme in MSM. *AIDS*. 2021;35(4):673. doi:10.1097/QAD.0000000000002790
10. Grulich AE, Guy R, Amin J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(11):e629-e637. doi:10.1016/S2352-3018(18)30215-7
11. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):540-546. doi:10.1097/QAI.0000000000001129
12. Greenwald ZR, Maheu-Giroux M, Szabo J, et al. Cohort profile: l'Actuel Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Cohort study in Montreal, Canada. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028768. doi:10.1136/BMJOPEN-2018-028768
13. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30(12):1973-1983. doi:10.1097/QAD.0000000000001145
14. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):820-829. doi:10.1016/S1473-3099(14)70847-3
15. van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(5):411-422. doi:10.1056/nejmoa1202614

16. Anderson PL, Glidden D v., Liu A, et al. Emtricitabine-tenofovir exposure and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med.* 2012;4(151):151ra125. doi:10.1126/SCITRANSLMED.3004006
17. Spinelli MA, Buchbinder SP. Pre-exposure prophylaxis persistence is a critical issue in prep implementation. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(3):583-585. doi:10.1093/cid/ciz896
18. Zhang J, Li C, Xu J, et al. Discontinuation, suboptimal adherence, and reinitiation of oral HIV pre-exposure prophylaxis: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV.* 2022;9(4):e254-e268. doi:10.1016/S2352-3018(22)00030-3
19. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *The Lancet HIV.* 2018;5(3):e136-e145. doi:10.1016/S2352-3018(18)30008-0
20. Luz PM, Osher B, Grinsztejn B, et al. The cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women at high risk of HIV infection in Brazil. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(3):e25096. doi:10.1002/JIA2.25096
21. Brazil, Ministry of Health. *Relatório de implantação da Profilaxia Pré-Exposição – PrEP HIV [Pre-Exposure Prophylaxis Implementation Report – HIV PrEP]*. Published 2019. <https://prceu.usp.br/wp-content/uploads/2020/10/2019-Ministerio-da-Saude-Relatorio-relatorio-de-implantacao-da-profilaxia-pos-exposicao-web.pdf>. Accessed 15 May 2022.
22. Brazil. [Ministry of Health, Ordinance n. 21, 25 may 2017 - Publication of decision to incorporate the tenofovir plus emtricitabine (TDF/FTC 300/200mg) as prophylaxis pre-exposure (PrEP) for populations under increased risk of acquiring the immunodeficiency virus. 2017a.
23. Brazil. *PrEP está disponível em 36 serviços do SUS a partir deste mês [PrEP is available in 36 SUS services as of this month]*. Published December 21, 2017. Accessed June 18, 2022. <http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/prep-esta-disponivel-em-36-servicos-do-sus-partir-deste-mes>
24. Gregg F, Eder D. Dedupe (Version 2.0.11). Published online 2022. Accessed June 22, 2022. <https://github.com/dedupeio/dedupe>
25. Inc S. fuzzywuzzy: Fuzzy String Matching in Python. Published online 2014. Accessed June 23, 2022. <https://github.com/seatgeek/fuzzywuzzy>

26. Altera o Título VI da Parte Especial do Decreto-Lei no 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal, e o art. 1o da Lei no 8.072, de 25 de julho de 1990, que dispõe sobre os crimes hediondos, nos termos do inciso XLIII do art. 5o da Constituição Federal e revoga a Lei n 2.252, de 1 de julho de 1954, que trata de corrupção de menores [It Changes Title VI of the Special Part of Decree-Law 2,848, of 7 December 1940 - Penal Code and art. 1 of Law 8072, 25 July 1990, which provides for heinous crimes, pursuant to item XLIII of art. 5 of the Federal Constitution and revokes Law 2252, 1 July 1954, which deals with corruption of minors]. Brazilian Public Law 12,015 (2009 Aug 7). http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2007-2010/2009/lei/l12015.htm. Accessed 30 Mar 2021.
27. Marins LMS, Torres TS, Luz PM, et al. Factors associated with self-reported adherence to daily oral pre-exposure prophylaxis among men who have sex with man and transgender women: PrEP Brasil study. *International Journal of STD and AIDS*. 2021;(9564624211031788). doi:10.1177/09564624211031787
28. Grangeiro A, Couto MT, Peres MF, et al. Pre-exposure and postexposure prophylaxes and the combination HIV prevention methods (The Combine! Study): protocol for a pragmatic clinical trial at public healthcare clinics in Brazil. *BMJ Open*. 2015;5(8):e009021. doi:10.1136/BMJOPEN-2015-009021
29. Pimenta MC, Bermúdez XP, Godoi AMMH, et al. [Barriers and facilitators for access to PrEP by vulnerable populations in Brazil: the ImPrEP Stakeholders Study]. *Cad Saude Publica*. 2022;38(1):e00290620. doi:10.1590/0102-311X00290620
30. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res*. 2012;12(155). doi:10.1186/1472-6963-12-155
31. van Epps P, Maier M, Lund B, et al. Medication Adherence in a Nationwide Cohort of Veterans Initiating Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) to Prevent HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77(3):272-278. doi:10.1097/QAI.0000000000001598
32. Downing J, Yee K, Sevelius JM. PrEP Use and Adherence Among Transgender Patients. *AIDS Behav*. Published online October 2021. doi:10.1007/s10461-021-03482-8
33. Jin F, Amin J, Guy R, et al. Adherence to daily HIV pre-exposure prophylaxis in a large-scale implementation study in New South Wales, Australia. *AIDS*. 2021;35(12):1987-1996. doi:10.1097/QAD.0000000000002970

34. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372(6):509-518. doi:10.1056/NEJMOA1402269
35. Merighi MAB, Jesus MCP, da Fonseca Domingos SR, de Oliveira DM, Baptista PCP. Being a nursing teacher, woman and mother: showing the experience in the light of social phenomenology. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2011;19(1):164-170. doi:10.1590/S0104-11692011000100022
36. Goparaju L, Praschan NC, Jeanpiere LW, Experton LS, Young MA, Kassaye S. Stigma, Partners, Providers and Costs: Potential Barriers to PrEP Uptake among US Women. *J AIDS Clin Res*. 2017;8(9):730. doi:10.4172/2155-6113.1000730
37. Dourado I, Guimarães MDC, Damacena GN, et al. Sex work stigma and non-disclosure to health care providers: Data from a large RDS study among FSW in Brazil. *BMC International Health and Human Rights*. 2019;19(8):1-8. doi:10.1186/s12914-019-0193-7
38. Patel RC, Stanford-Moore G, Odoyo J, et al. "Since both of us are using antiretrovirals, we have been supportive to each other": facilitators and barriers of pre-exposure prophylaxis use in heterosexual HIV serodiscordant couples in Kisumu, Kenya. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):21134. doi:10.7448/IAS.19.1.21134
39. Edeza A, Karina Santamaria E, Valente PK, Gomez A, Ogunbajo A, Biello K. Experienced barriers to adherence to pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among MSM: a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies. *AIDS Care*. 2021;33(6):697-705. doi:10.1080/09540121.2020.1778628
40. Wood S, Gross R, Shea JA, et al. Barriers and Facilitators of PrEP Adherence for Young Men and Transgender Women of Color. *AIDS Behav*. 2019;23(10):2719-2729. doi:10.1007/S10461-019-02502-Y
41. Jalil EM, Torres TS, Luz PM, et al. Low PrEP adherence despite high retention among transgender women in Brazil: the PrEPParadas study. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(3):e25896. doi:10.1002/JIA2.25896
42. Jansen T, Rademakers J, Waverijn G, Verheij R, Osborne R, Heijmans M. The role of health literacy in explaining the association between educational attainment and the use of out-of-hours primary care services in chronically ill people: a survey study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):394. doi:10.1186/S12913-018-3197-4

43. Miller TA. Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: A meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1079-1086. doi:10.1016/J.PEC.2016.01.020
44. de Albuquerque MV, Viana AL d'Ávila, de Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: Changes observed in Brazil from 2000-2016. *Ciencia e Saude Coletiva*. 2017;22(4):1055-1064. doi:10.1590/1413-81232017224.26862016
45. Brazil. Serviços de Saúde – PrEP [Health Services – PrEP]. Accessed June 18, 2022. http://www.aids.gov.br/pt-br/aceso_a_informacao/servicos-de-saude/prep?province=All&city=
46. Haberer JE, Mugo N, Bukusi EA, et al. Understanding Pre-Exposure Prophylaxis Adherence in Young Women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2022;89(3):251-260. doi:10.1097/QAI.0000000000002876
47. Torres TS, Marins LMS, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. How heterogeneous are MSM from Brazilian cities? An analysis of sexual behavior and perceived risk and a description of trends in awareness and willingness to use pre-exposure prophylaxis. *BMC Infectious Diseases*. 2019;19(1):1-16. doi:10.1186/s12879-019-4704-x
48. Brazil. NOTA TÉCNICA Nº 563/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Accessed January 27, 2023. http://azt.aids.gov.br/documentos/SEI_MS%20-%200030684487%20-%20Nota%20T%C3%A9cnica%20563.2022.pdf
49. COFEN. Parecer Câmara Técnica nº 12/2020/CTAS/COFEN [Technical Chamber opinion n. 12/2020/CTAS/COFEN]. Presented at: 2019. Accessed June 18, 2022. http://www.cofen.gov.br/81126_81126.html
50. Brazil. Ofício Circular n. 28/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. *Prescrição de PrEP e PEP por farmacêuticos [PrEP and PEP prescription by pharmacists]*. <https://cff.org.br/userfiles/Minist%C3%A9rio.jpeg>
51. Brazil. Nota Informativa nº 11/2021-CGAHVq.CCI/SVS/MS. *Dispõe sobre orientações para início da prescrição da Profilaxia Pré Exposição de risco à infecção pelo HIV (PrEP) em Serviços de Saúde Privados [Provides guidelines for starting the prescription of Pre-Exposure Prophylaxis at risk of HIV infection (PrEP) in Private Health Services]*. Published online 2021. Accessed June 18, 2022. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2021/-notas_informativas/nota_informativa_n_11_2021-cgahv .dcci_svs_ms_prep_saude_suplementar.pdf

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As campanhas de promoção do uso do preservativo, no entanto, não devem ser interrompidas, afinal esse é um excelente método de prevenção para todos que o utilizam de forma consistente. Mas aqueles que não se adaptam à camisinha, ainda que seja por causa do tesão, precisam conhecer e ter acesso à PrEP como método adicional de prevenção. Porque o tesão importa.

Rico Vasconcelos, clínico geral e infectologista, com carreira no campo da prevenção e tratamento do HIV e IST.

Fonte: VASCONCELOS, R. Viva Bem UOL. Por que o tesão importa: a importância da PrEP. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/colunas/rico-vasconcelos/2022/06/03/porque-o-tesao-importa.htm>. Acesso em 08 de julho de 2022

A prevenção da infecção pelo HIV deve se adequar ao estilo de vida das pessoas, desde que essas estejam conscientes dos riscos relacionados à saúde sexual (HANKINS; DE ZALDUONDO, 2010). A prevenção combinada do HIV surgiu como uma estratégia na qual são oferecidas diversas opções de prevenção para que o indivíduo possa decidir sobre qual se adequa melhor às suas preferências naquele momento de sua vida (COATES; RICHTER; CACERES, 2008; UNAIDS, 2004). A PEP e a PrEP são avanços na prevenção combinada do HIV, pois possibilitam que a reflexão sobre saúde sexual e a decisão sobre métodos preventivos ocorram em um contexto externo ao ato sexual propriamente dito, antes ou após. A PEP e a PrEP são profilaxias adequadas a situações distintas, mas que podem se complementar.

A incorporação da PrEP no SUS pode ter influenciado o menor crescimento na prevalência de uso da PEPSE encontrado nessa tese. No entanto, é possível observar um reforço e conscientização sobre o uso da PEPSE em protocolos clínicos da PrEP (BRASIL, 2018a; CDC, 2017). Por outro lado, a PEPSE pode e deve ser utilizada como um momento em que são oferecidas outras formas de prevenção combinada, inclusive a PrEP (WANG et al., 2022). A PEPSE, ainda, pode ser apropriada para pessoas em que a PrEP diária não se adequa e quando a PrEP orientada por eventos não é disponibilizada ou indicada. O relativo curto tempo de 28 dias necessário para a utilização da PEPSE pode também favorecer a adesão nesses casos (AYIEKO et al., 2022).

Foram observados grupos populacionais com menor prevalência de repetição da PEPSE e associação a menores chances de adesão à PrEP, isto é, as mulheres

cisgênero e os heterossexuais. Além disso, os gays e outros HSH, importantes para a dinâmica da infecção pelo HIV no país e alvos de múltiplas campanhas públicas, apresentaram maior prevalência de uso repetido da PEPSE e associação com adesão à PrEP. Esses achados sinalizam a necessidade de se aprofundar em fatores estruturais, de comportamento, e de percepção de risco, que podem ser diferentes entre essas populações. A descoberta dessas características e grupos populacionais pode contribuir na organização dos serviços de saúde para aprimorar o cuidado equitativo.

Este trabalho se destaca por ser o primeiro a avaliar a adesão à profilaxia por dados dispensação em nível nacional e populacional, assim como propor uma metodologia de análise de uso repetido da PEPSE. A análise da adesão utilizando registros de dispensação pode evitar vieses relacionados ao autorrelato, e ainda possibilita fazer inferências sobre pessoas que não estão indo buscar os medicamentos de forma periódica e adequada. A informação sobre a adesão para cada indivíduo, calculada pelo PDC, poderia complementar o atual campo de adesão no Siclom, que é atualmente utilizado pelos profissionais de saúde no atendimento clínico.

Os métodos e achados descritos nessa tese possibilitarão subsidiar outras pesquisas no futuro. No entanto, destaca-se a necessidade de pesquisas direcionadas a aspectos não elucidados por este trabalho, como a soroconversão em pessoas utilizando a PrEP e PEPSE em todo o Brasil. É importante avaliar as causas de soroconversão, se devido à não adesão ou à presença de mutações virais relacionadas a resistência aos antirretrovirais, pois,

por exemplo, observou-se um crescimento de pessoas vivendo com HIV no Brasil em que se identificou a mutação K65R, associada à resistência ao tenofovir. Essa mutação pode ocorrer associada à mutação M184V, de grande prevalência no país e que reduz, também, a susceptibilidade à entricitabina (SANTOS-PEREIRA et al., 2021). Além disso, se faz necessário fortalecer políticas que avaliem periodicamente o uso das profilaxias, pois o processo de mudança e aperfeiçoamento na prevenção do HIV continua constante, por exemplo, com a prescrição por profissionais de saúde não médicos e com o desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias de prevenção combinada.

O surgimento de estratégias e tecnologias de saúde induz a uma frequente readequação do cuidado e o surgimento de novos desafios. Por exemplo, há de se destacar a prescrição da PrEP por enfermeiros (COFEN, 2019) e, mesmo que ainda em discussão, por farmacêuticos (BRASIL, 2022f). Esses profissionais de saúde possuem conhecimentos específicos e estarão diretamente envolvidos no acompanhamento clínico e terapêutico da PrEP, incluindo testagens, aconselhamento sobre saúde sexual, avaliação da adesão, e outros aspectos. Além disso, destaca-se a dispensação, no SUS, para prescrições oriundas de serviços privados ou o próprio fornecimento não subsidiado da PrEP em farmácias particulares (BRASIL, 2021b), serviços que podem ter uma lógica assistencial diferente do SUS.

Quanto às tecnologias de saúde, ressaltam-se aquelas passíveis de serem direcionadas a populações em que a PrEP de uso diário não se adequava, como:

a PrEP orientada por eventos para os HSH com histórico de menor frequência de exposições de risco (BRASIL, 2022d; MOLINA et al., 2015); ou a PrEP com cabotegravir para indivíduos com dificuldade de tomar diariamente os medicamentos (DELANY-MORETLWE et al., 2022; LANDOVITZ et al., 2021). Ambas com posologias próprias e diferentes perfis de segurança (DELANY-MORETLWE et al., 2022; LANDOVITZ et al., 2021; MOLINA et al., 2015). A PEP também pode ser modificada pelo surgimento de novos antirretrovirais injetáveis, a depender da forma como as evidências sobre eficácia ou efetividade emergem na ciência. Logo, há diversos novos fatores que poderão influenciar a adesão à PrEP no Brasil. As transformações também modificarão o processo de avaliação e monitoramento no Siclom, por exemplo, a prescrição por farmacêuticos é capaz de ocasionar uma busca maior por PrEP na rede privada de farmácias; ou a PrEP orientada por eventos poderá dificultar a avaliação do uso por dados de dispensação.

Algumas estratégias podem ser adotadas no SUS, por exemplo, sinalizações no Siclom de indivíduos em uso repetido da PEPSE. Ademais, a partir de informações do Siclom, e garantindo a privacidade das pessoas, o envio mensagens eletrônicas para lembrar sobre a busca de medicamentos quando o estoque previsto estivesse acabando. O uso do Siclom para o monitoramento da adesão é sugerido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para PrEP no Brasil (BRASIL, 2018a). No entanto, se destaca a necessidade de fortalecer rotinas de trabalho nos setores de vigilância do SUS, ou adequações nos sistemas de informação, a fim de se evitar incompletudes ou inconsistências.

Existem, ainda, outras estratégias para a adesão à PrEP capazes de serem adotadas no contexto clínico: integrar a profilaxia à rotina diária da pessoa, como tomar os medicamentos após o café-da-manhã; usar um organizador de comprimidos; deixar os medicamentos em um local da casa de fácil acesso; utilizar alarmes e lembretes do celular; ou ter o suporte de parceiros ou familiares no uso (GROV et al., 2019). Destacam-se, ainda, que a adesão à PrEP é influenciada pela percepção de risco, receio do indivíduo sobre reações adversas aos medicamentos, e o estigma do HIV (THE AUSTRALASIAN SOCIETY FOR HIV, 2021).

Outro ponto a se destacar são as consequências indiretas da implementação da PrEP, como o possível aumento de IST. Há evidências sobre o aumento de IST em pessoas após a utilização da PrEP (COYER et al., 2022; MARCUS et al., 2016), ressaltando-se, também, que existem estudos que não encontraram essa associação (MCCORMACK et al., 2016; MONTAÑO et al., 2019). As pessoas em uso da PrEP poderão ser estimuladas a frequentarem periodicamente os serviços de saúde e, conseqüentemente, a realizarem regularmente os exames para diagnósticos de IST. Dessa forma, essa testagem regular induzida pela PrEP é capaz de reduzir o número de casos de IST por propiciar a detecção precoce, apesar da aparente relação de risco entre o uso da PrEP e a ocorrência de IST (JENNESS et al., 2017; REITSEMA et al., 2020).

O Ministério da Saúde é um importante ator social envolvido na criação e implementação de políticas públicas de saúde no Brasil, com o apoio das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Portanto, é de grande relevância

a adoção, pelo Ministério, de estratégias para promover o uso e a adesão às profilaxias, assim como na oferta da prevenção combinada do HIV para as pessoas com histórico de exposições de risco. O Ministério da Saúde possui, ainda, sistemas de informação robustos que fornecem evidências capazes de avaliar e subsidiar a organização do SUS para alcançar as metas estabelecidas.

6. CONCLUSÕES

Estava dando uma palestra sobre PrEP, num debate acalorado, e daí, uma senhora que estava num canto, levanta a mão:

‘Vocês tão falando um tanto de coisa moderna, mas quero saber só se minha filha que acabou de descobrir HIV pode usar o mesmo vaso que eu’

Não esqueçamos o básico

Vinícius Borges, infectologista, conhecido como “Doutor Maravilha”, que divulga informações de saúde relacionadas ao HIV e IST no Instagram, com mais de 130 mil seguidores.

FONTE: @doutormaravilha, 17 de Dezembro de 2019. Instagram: <https://www.instagram.com/p/B6LyNKWn1qx/?igshid=YmMyMTA2M2Y%3D>. Acesso em 25 de junho de 2022

Houve um aumento da prevalência do uso da PEPSE no Brasil entre os anos 2011 e 2019. Diversos fatores podem ter influenciado o uso, como campanhas publicitárias ou de mídia, novas diretrizes clínicas, a PrEP, e a evidência científica sobre indetectável=intransmissível. Os esquemas antirretrovirais mais dispensados entre 2011-2019 estavam de acordo com as recomendações para primeira linha de tratamento vigentes no Brasil.

Observou-se um aumento na proporção das pessoas que repetiram a PEPSE em um ano entre 2011 e 2018. Os grupos populacionais mais prevalentes entre aqueles que repetiram foram homens cisgênero, mulher transgênero/travesti, homossexuais ou bissexuais. Houve uma maior prevalência de pessoas que repetem a PEPSE em UDM com maior número de casos ou situadas em municípios populosos, como também uma menor prevalência em UDM da região Nordeste.

Quanto a PrEP, foi possível identificar que dois terços dos indivíduos possuíam adesão em 365 dias. Foi possível identificar fatores relacionados à adesão em um ano, isto é, homens cisgênero, homossexuais, pessoas com idade > 40 anos, pessoas com 12 anos ou mais de escolaridade, e pessoas residentes na região Sudeste.

Esses achados indicam a difusão do uso da PEPSE no Brasil e a importância dos protocolos clínicos para a uniformização dos medicamentos dispensados para essa profilaxia. Todavia, também sinalizam a necessidade de ações de saúde direcionadas ao uso repetido da PEPSE e promoção da adesão a PrEP no país a populações específicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-BRASIL, C. C. et al. Comparison of the predictive performance of adherence measures for virologic failure detection in people living with HIV: a systematic review and pairwise meta-analysis. **AIDS care**, v. 31, n. 6, p. 647–659, 3 jun. 2019.

ANDERSON, P. L. et al. Emtricitabine-tenofovir exposure and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. **Science translational medicine**, v. 4, n. 151, p. 151ra125, 12 set. 2012.

ASCIERTO, P. A.; MARINCOLA, F. M. Combination therapy: the next opportunity and challenge of medicine. **Journal of Translational Medicine**, v. 9, p. 115, 2011.

AVERT. **Avert HIV Timeline**. Disponível em: <<https://timeline.avert.org/?28/First-case>>. Acesso em: 29 fev. 2020.

AYIEKO, J. et al. PEP for HIV prevention: are we missing opportunities to reduce new infections? **Journal of the International AIDS Society**, v. 25, n. 5, p. e25942, 1 maio 2022.

BACON, O. et al. **Country AIDS Policy Analysis Project: HIV/AIDS in Brazil**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/15Brazil_Country_Profile.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2020.

BAE, J. W. et al. Medication persistence in the treatment of HIV infection: A review of the literature and implications for future clinical care and research. **AIDS**, v. 25, n. 3, p. 279–290, 28 jan. 2011.

BAETEN, J. M. et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 5, p. 399–410, 2 ago. 2012.

BARROS, S. G. DE; VIEIRA-DA-SILVA, L. M. A terapia antirretroviral combinada, a política de controle da Aids e as transformações do Espaço Aids no Brasil dos anos 1990. **Saúde em Debate**, v. 41, n. spe3, p. 114–128, set. 2017.

BAVINTON, B. R. et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. **The Lancet HIV**, v. 5, n. 8, p. e438–e447, 1 ago. 2018. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S2352301818301322/fulltext>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

BERG, K. M.; ARNSTEN, J. H. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 43, n. Suppl 1, p. S79–S87, dez. 2006.

BEYMER, M. R. et al. Uptake and repeat use of postexposure prophylaxis in a community-based clinic in Los Angeles, California. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 30, n. 9, p. 848–855, 1 set. 2014.

BIRKUS, G.; HITCHCOCK, M. J. M.; CIHLAR, T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside

reverse transcriptase inhibitors. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 3, p. 716–723, mar. 2002.

BOFFITO, M. et al. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection. **AIDS research and human retroviruses**, v. 36, n. 1, p. 13–18, 1 jan. 2020.

BRASIL. **Controle do HIV/Aids: a Experiência Brasileira**. Brasília: Ministério da Saúde, 1994.

BRASIL. **Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. **Altera o Título VI da Parte Especial do Decreto-Lei no 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal, e o art. 1o da Lei no 8.072, de 25 de julho de 1990, que dispõe sobre os crimes hediondos, nos termos do inciso XLIII do art. 5o da Constituição Federal e revoga a Lei n 2.252, de 1 de julho de 1954, que trata de corrupção de menores**. Brazil, 7 ago. 2009.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. **SICLOM: Guia de Referência Rápida**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b.

BRASIL. **Portaria Conjunta nº 1, de 16 de janeiro de 2013**. Ministério da Saúde, 16 jan. 2013c. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/portaria-conjunta-no-1-de-16-de-janeiro-de-2013>>. Acesso em: 8 abr. 2020

BRASIL. **Diretrizes para organização do CTA no âmbito da prevenção combinada e nas Redes de Atenção à Saúde**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. **Prevenção Combinada do HIV - Sumário Executivo**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018a.

BRASIL. **História da aids**. 2018b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historia-aids-linha-do-tempo>>. Acesso em: 29 mar. 2020.

BRASIL. **SICLOM Operacional PrEP**. Brasília: 2018c. Disponível em: <https://siclom.aids.gov.br/manual/Manual_PREP_2018_final.pdf>. Acesso em: 29 mar. 2020.

BRASIL. **SICLOM Operacional: Dispensação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018d.

BRASIL. **Ofício Circular nº 48/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS. Substituição do ofício circular nº 46/2019/CGAHV/DCCI/SVS/MS - Recomendações para o uso de terapia dupla para tratamento das Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV)**. Brasília, 2019a. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/oficio-circular-no-48>>. Acesso em: 14 jul. 2022

BRASIL. **Relatório de monitoramento clínico do HIV 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.

BRASIL. **20. O que é população-chave para o HIV?** Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/faq/20-o-que-e-populacao-chave-para-o-hiv>>.

Acesso em: 24 mar. 2020a.

BRASIL. **Prevenção combinada**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/previna-se>>. Acesso em: 25 mar. 2020b.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico HIV/Aids 2021**. Brasília: 2021a.

BRASIL. **Nota Informativa nº 11/2021-CGAHVq.CCI/SVS/MS. Dispõe sobre orientações para início da prescrição da Profilaxia Pré Exposição de risco à infecção pelo HIV (PrEP) em Serviços de Saúde Privados**. Brasília, 2021b.

Disponível em: <[http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2021/-notas_informativas/nota_informativa_n_11_2021-](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2021/-notas_informativas/nota_informativa_n_11_2021-cgahv_.dcci_svs_ms_prep_saude_suplementar.pdf)

[cgahv_.dcci_svs_ms_prep_saude_suplementar.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/legislacao/2021/-notas_informativas/nota_informativa_n_11_2021-cgahv_.dcci_svs_ms_prep_saude_suplementar.pdf)>. Acesso em: 18 jun. 2022

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**.

Brasília, 2022a. Disponível em: <[http://antigo.aids.gov.br/pt-](http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco)

[br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-](http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco)

[exposicao-pep-de-risco](http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco)>. 98 p. Acesso em: 30 jan. 2023.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV**. 1. ed rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de)

[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de)

conteudo/pcdts/2017/hiv-aids/pcdt-prep-versao-eletronica-22_09_2022.pdf/view>. Acesso em: 1 fev. 2023.

BRASIL. **Relatório de Monitoramento de Profilaxias do HIV PrEP e PEP | 2021**. Brasília, 2022b. 41 p. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-peg-de-risco>>. Acesso em: 8 jun. 2022.

BRASIL. **Nota Técnica nº 563/2022-CGAHV/.DCCI/SVS/MS. Dispõe sobre recomendações e atualizações acerca do uso da Profilaxia Pré-Exposição de risco à infecção pelo HIV (PrEP) oral, incluindo a modalidade “sob demanda”**. Brasília, 2022b. Disponível em: <http://azt.aids.gov.br/documentos/SEI_MS%20-%200030684487%20-%20Nota%20T%C3%A9cnica%20563.2022.pdf>. Acesso em: 27 jan. 2023.

BRASIL. **Situação Atual das UDMs**. 2022c. Disponível em: <<http://azt.aids.gov.br>>. Acesso em: 14 jul. 2022.

BRASIL. **Ofício Circular nº 28-2022-CGAHV-DCCI-SVS-MS. Prescrição de PrEP e PEP por farmacêutico**. Brasília, 2022d.

BRASIL. **Painel PEP**. [s.d.]. Disponível em: <<http://antigo.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/peg-profilaxia-pos-exposicao-ao-hiv-prevencao-combinada/painel-peg>>. Acesso em: 30 jan. 2023.

CARVALHO, C. A.; AZEVÊDO, J. H. P. Do AZT à PrEP e à PEP: Aids, HIV, movimento LGBTI e jornalismo. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde**, v. 13, n. 2, p. 246–260, 28 jun. 2019.

CASALINO, E. et al. Trends in condom use and risk behaviours after sexual exposure to HIV: A seven-year observational study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, 26 ago. 2014.

CDC. Current Trends Prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Report of Inter-Agency Recommendations. **MMWR**, v. 32, n. 8, p. 101–103, 4 maio 1983.

CDC. Management of Possible Sexual, Injecting-Drug-Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV, Including Considerations Related to Antiretroviral Therapy Public Health Service Statement. **MMWR**, v. 47, n. RR17, p. 1–14, 25 set. 1998.

CDC. **Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection In The United States – 2017 Update**. Atlanta, US: [s.n.].

CDC. **HIV Transmission**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html#HIV-different-for-different-people>>. Acesso em: 25 mar. 2020.

COATES, T. J.; RICHTER, L.; CACERES, C. Behavioural strategies to reduce HIV transmission: how to make them work better. **The Lancet**, v. 372, n. 9639, p. 669–684, 2008.

COELHO, L. E. et al. Pre-exposure prophylaxis 2.0: new drugs and technologies in the pipeline. **The Lancet HIV**, v. 6, n. 11, p. e788–e799, 1 nov. 2019.

COFEN. **Parecer Câmara Técnica nº 12/2020/CTAS/COFEN**. Brasília, 2019.

Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/81126_81126.html>. Acesso em: 18 jun. 2022.

COHEN, M. S. *et al.* Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 6, p. 493–505, 11 ago.

2011. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1105243>>.

Acesso em: 31 jul. 2020.

CRAMER, J. A. *et al.* Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. **Value in Health**, v. 11, n. 1, p. 44–47, 2008.

DE GEEST, S. *et al.* Improving medication adherence research reporting: ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). **Annals of Internal Medicine**, v. 168, n. 1, p. 30–35, 2018.

DELANY-MORETLWE, S. *et al.* Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. **Lancet (London, England)**, v. 399, n. 10337, p. 1779–1789, 7 maio 2022.

DIMA, A. L.; DEDIU, D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. **PloS one**, v. 12, n. 4, p. e0174426, 2017.

DOWNING, J.; YEE, K.; SEVELIUS, J. M. PrEP Use and Adherence Among Transgender Patients. **AIDS and behavior**, out. 2021.

DUFAIT, I. et al. Retroviral and Lentiviral Vectors for the Induction of Immunological Tolerance. **Scientifica**, v. 2012, n. 694137, p. 1–14, 2012.

FEE, E.; KRIEGER, N. Understanding AIDS: Historical interpretations and the limits of biomedical individualism. **American Journal of Public Health**, v. 83, n. 10, p. 1477–1486, 1993.

FONSECA, M. G. P.; SZWARCOWALD, C. L.; BASTOS, F. I. Análise sociodemográfica da epidemia de Aids no Brasil, 1989-1997. **Revista de Saude Publica**, v. 36, n. 6, p. 678–685, dez. 2002.

GOLDSTEIN, N.; MANLOWE, J. L. **The Gender Politics of HIV/AIDS in Women: Perspectives on the Pandemic in the United States**. [s.l.] NYU Press, 1997.

GRÄF, D. D.; MESENBURG, M. A.; FASSA, A. G. Risky sexual behavior and associated factors in undergraduate students in a city in Southern Brazil. **Revista de Saude Publica**, v. 54, n. 41, p. 1–12, abr. 2020.

GRANGEIRO, A. et al. Pre-exposure and postexposure prophylaxes and the combination HIV prevention methods (The Combine! Study): protocol for a pragmatic clinical trial at public healthcare clinics in Brazil. **BMJ open**, v. 5, n. 8, p. e009021, 2015.

GRANT, R. M. et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 27, p. 2587–2599, 30 dez. 2010.

GRANT, R. M. et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 9, p. 820–829, 2014.

GRANT R. M. et al. Daily and Nondaily Oral Preexposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men: The Human Immunodeficiency Virus Prevention Trials Network 067/ADAPT Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 11, p. 1712-1721, 2018.

GREGG, F.; EDER, D. **Dedupe (Version 2.0.11)**. 2022. Disponível em: <<https://github.com/dedupeio/dedupe>>. Acesso em: 22 jun. 2022

GRINSZTEJN, B. et al. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. **The Lancet HIV**, v. 5, n. 3, p. e136–e145, 1 mar. 2018.

HANKINS, C. A.; DE ZALDUONDO, B. O. Combination prevention: a deeper understanding of effective HIV prevention. **AIDS**, v. 24, n. Suppl 4, p. S70–S80, out. 2010.

HENDERSON, D. K.; GERBERDING, J. L. Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis. **The Journal of infectious diseases**, v. 160, n. 2, p. 321–7, ago. 1989.

HOENIGL, M. et al. Signs or Symptoms of Acute HIV Infection in a Cohort Undergoing Community-Based Screening. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 3, p. 532–534, 1 mar. 2016.

HOU, J. et al. Post-exposure prophylaxis: an underutilized biomedical HIV prevention method among gay, bisexual and other men who have sex with men in China. **AIDS Care**, p. 1–8, 18 mar. 2020.

IBGE. **Population Projection.** Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/population/18176-population-projection.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 9 out. 2020.

INC, S. **fuzzywuzzy: Fuzzy String Matching in Python.** 2014. Disponível em: <<https://github.com/seatgeek/fuzzywuzzy>>. Acesso em: 23 jun. 2022

IRVINE, C. et al. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. suppl_3, p. S165–S169, 1 jun. 2015.

IZULLA, P. et al. Repeat Use of Post-exposure Prophylaxis for HIV Among Nairobi-Based Female Sex Workers Following Sexual Exposure. **AIDS and Behavior**, v. 20, n. 7, p. 1549–1555, 1 jul. 2016.

KRENTZ, H. B. et al. Pill burden in HIV infection: 20 years of experience. **Antiviral therapy**, v. 17, n. 5, p. 833–840, 23 fev. 2012.

LANDOVITZ, R. J. et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 7, p. 595–608, 2021.

MARAZZO, J. M. Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 6, p. 509-518, 2015.

MARCUS, J. L. et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 73, n. 5, p.540-546, 2016.

MARINS, L. M. S. et al. Performance of HIV pre-exposure prophylaxis indirect adherence measures among men who have sex with men and transgender women: Results from the PrEP Brasil Study. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0221281, 2019.

MARINS, L. M. S. et al. Factors associated with self-reported adherence to daily oral pre-exposure prophylaxis among men who have sex with man and transgender women: PrEP Brasil study. **International Journal of STD and AIDS**, n. 9564624211031788, 2021.

MAZZALI, C.; DUCA, P. Use of administrative data in healthcare research. **Internal and Emergency Medicine**, v. 10, n. 4, p. 517–524, 27 jun. 2015.

MCCORMACK, Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10013, p. p53-p60, 2015.

MESTON, C. M.; BUSS, D. M. Why humans have sex. **Archives of Sexual Behavior**, v. 36, n. 4, p. 477–507, 3 ago. 2007.

MOLINA, J.-M. et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 23, p. 2237–2246, 3 dez. 2015.

MYKHALOVSKIY, E.; BROWN, G.; KORT, R. XVII International AIDS Conference: From Evidence to Action - Social, behavioural and economic science and policy and political science. **Journal of the International AIDS Society**, v. 12, n. Suppl 1, p. S5, 6 out. 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Joinpoint — Joinpoint Help System**. Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint>>. Acesso em: 11 maio. 2020.

NICOLÁS, D. et al. Infection with human retroviruses other than HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 13, n. 8, p. 947–963, 1 ago. 2015.

NUNES JÚNIOR, S. S.; ITSUKO, S. C. Terapia antirretroviral para HIV/aids: o estado da arte. **Revista de Enfermagem UFPE On Line**, v. 12, n. 4, p. 1111, abr. 2018.

ORDU, M.; DEMIR, E.; TOFALLIS, C. A comprehensive modelling framework to forecast the demand for all hospital services. **International Journal of Health Planning and Management**, v. 34, n. 2, p. e1257–e1271, 1 abr. 2019.

PATEL, P. et al. Estimating per-act HIV transmission risk: A systematic review. **AIDS**, v. 28, n. 10, p. 1509–1519, 19 jun. 2014.

PAZ, L. C.; LUIZA, V. L.; DHALIA, C. DE B. C. Avaliação da qualidade dos dados do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) como fonte de identificação de casos de AIDS em crianças. **Cadernos de Saúde Coletiva**, p. 33–43, 2010.

PDB-101. **The Structural Biology of HIV.** Disponível em: <<https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/resources/structural-biology-of-hiv/index.html>>. Acesso em: 23 jun. 2022.

PEREIRA, I. O. et al. Post-exposure prophylaxis following consented sexual exposure: impact of national recommendations on user profile, drug regimens and estimates of averted HIV infections. **HIV Medicine**, v. 21, n. 4, p. 240–245, 2020.

PIMENTA, M. C. et al. [Barriers and facilitators for access to PrEP by vulnerable populations in Brazil: the ImPrEP Stakeholders Study]. **Cadernos de saude publica**, v. 38, n. 1, p. e00290620, 2022.

PIMENTEL, G. S. et al. Quality of life in individuals initiating antiretroviral therapy: a cohort study. **Revista de saude publica**, v. 54, n. 146, p. 1–14, 16 dez. 2020.

PREFEITURA DE SÃO PAULO. **Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS.** São Paulo: [s.n.]. Disponível em: <[https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/ist aids/boletim epidemiologico2021\(1\).pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/ist aids/boletim epidemiologico2021(1).pdf)>. Acesso em: 7 jun. 2022.

RODGER, A. J. et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. **The Lancet**, v. 393, n. 10189, p. 2428–2438, 15 jun. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

RODGER, A. J. et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using

suppressive antiretroviral therapy. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 2, p. 171–181, 12 jul. 2016. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533066>>. Acesso em: 31 jul. 2020.

ROLAND, M. E. et al. A Randomized Noninferiority Trial of Standard Versus Enhanced Risk Reduction and Adherence Counseling for Individuals Receiving Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposures to HIV. **HIV/AIDS**, v. 2011, n. 53, p. 76–83, 2011.

ROWLAND-JONES, S. L. Timeline: AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? **Nature reviews. Immunology**, v. 3, n. 4, p. 343–348, 2003.

SANTOS-PEREIRA, A. et al. Nationwide Study of Drug Resistance Mutations in HIV-1 Infected Individuals under Antiretroviral Therapy in Brazil. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5304, 2021.

SCHILLER, N. G.; CRYSTAL, S.; LEWELLEN, D. Risky business: The cultural construction of AIDS risk groups. **Social Science & Medicine**, v. 38, n. 10, p. 1337–1346, maio 1994.

SEWELL, J. et al. Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013–2016. **Sexually Transmitted Infections**, v. 94, n. 7, p. 494–501, 1 nov. 2018.

SPINNER, C. D. et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans. **Infection**, v. 44, n. 2, p. 151–158, 1 abr. 2016.

SULLIVAN, P. S. et al. Trends in the use of oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis against HIV infection, United States, 2012–2017. **Annals of Epidemiology**, v. 28, n. 12, p. 833–840, 1 dez. 2018.

SUNSERI, N. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Modified To Package Simian Immunodeficiency Virus Vpx Efficiently Infects Macrophages and Dendritic Cells. **Journal of Virology**, v. 85, n. 13, p. 6274, jul. 2011.

TANAKA, T. et al. Nationwide surveillance of AIDS-defining illnesses among HIV patients in Japan from 1995 to 2017. **PloS one**, v. 16, n. 8, p. e0256452, 1 ago. 2021.

THIGPEN, M. C. et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 5, p. 423–434, 2 ago. 2012.

UNAIDS. **2004 Report on the global AIDS epidemic**. Geneva: UNAIDS, 2004.

UNAIDS. **Undetectable = untransmittable public health and HIV viral load suppression**. 2018. Disponível em: <<https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2018/july/undetectable-untransmittable>>. Acesso em: 15 jul. 2020.

UNAIDS. **UNAIDS data 2019**. Geneva: 2019. Acesso em: 27 mar. 2020.

UNAIDS. **UNAIDS Data 2021**. Geneva: 2021. Disponível em: <https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC3032_AIDS_Data_book_2021_En.pdf>. Acesso em: 7 jun. 2022.

VAN DAMME, L. et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 5, p. 411–422, 1 ago. 2012.

VAN EPPS, P. et al. Medication Adherence in a Nationwide Cohort of Veterans Initiating Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) to Prevent HIV Infection. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 77, n. 3, p. 272–278, mar. 2018.

VELLA, S. et al. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. **AIDS**, v. 26, n. 10, p. 1231–1241, 19 jun. 2012.

VOLLMER, W. M. et al. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. **BMC Health Services Research**, v. 12, n. 155, 2012.

WANDELER, G.; JOHNSON, L. F.; EGGER, M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on ART across the globe: comparisons with general population. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 11, n. 5, p. 500, 1 set. 2016.

WANG, Z. et al. HIV Nonoccupational Postexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. **AIDS Patient Care and STDs**, v. 34, n. 5, p. 193–204, 2020.

WANG, Y. et al. Use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men in Shenzhen, China: A Serial Cross-Sectional Study. **AIDS Behav**, v. 26, n. 10, p. 3231–3241, 2022.

WHITLOCK, G.; NWOKOLO, N.; MCOWAN, A. Is PEP prescribed appropriately? **HIV Medicine**, v. 16, n. 8, p. 519–520, 1 set. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: World Health Organization, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: update to who's recommendation on oral prep**. Mexico: [s.n.]. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 14 jul. 2020.

ZHANG, J. et al. Discontinuation, suboptimal adherence, and reinitiation of oral HIV pre-exposure prophylaxis: a global systematic review and meta-analysis. **The Lancet HIV**, v. 9, n. 4, p. e254–e268, 1 abr. 2022.

APÊNDICE A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efetividade da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV, HIV/tuberculose, HIV/hanseníase ou HIV / leishmaniose visceral em Belo Horizonte

Pesquisador: Maria das Graças Braga Ceccato

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 31192914.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.635.707

Apresentação do Projeto:

Mesma apresentação descrita no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Objetivo da Pesquisa:

Mesmo objetivo descrito no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mesma avaliação de riscos e benefícios descritos no parecer 2.604.881 de 17/04/2018.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita emenda para substituir o CEP-FHEMIG pelo CEP-Hospital Eduardo de Menezes, após solicitar uma emenda 4.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram submetidos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, sou favorável à aprovação da emenda do projeto de pesquisa em tela.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad. Sl 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.635.707

desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1126504_E5.pdf	02/05/2018 20:46:16		Aceito
Outros	31192914parecer.pdf	17/04/2018 16:43:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914parecer.pdf	17/04/2018 16:43:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacao.pdf	17/04/2018 16:42:52	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacao.pdf	17/04/2018 16:42:52	Vivian Resende	Aceito
Outros	justificativa_da_emenda4.pdf	12/04/2018 00:39:49	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Efetividade_da_terapia_antirretroviral_abril_2018.pdf	12/04/2018 00:23:35	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1174520_E1.pdf	22/02/2016 07:21:27	Maria das Graças Braga Ceccato	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ TERMO DE ASSENTIMENTO 06.08.15.pdf	06/08/2015 19:35:17		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE E TERMO DE ASSENTIMENTO 18082014.pdf	18/08/2014 10:25:54		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto de pesquisa.pdf	22/04/2014 12:56:47		Aceito
Outros	31192914pareceme.pdf	04/05/2018 11:42:04	Vivian Resende	Aceito
Outros	31192914aprovacaoemenda.pdf	04/05/2018 11:42:17	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.635.707

Não

BELO HORIZONTE, 04 de Maio de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

ANEXO A - Formulário de Solicitação de Medicamentos – Profilaxia, para PEP versão Dezembro 2017

Formulário de Solicitação de Medicamentos - Profilaxia			
1 - Nome Social do usuário			
2 - Nome Civil do usuário (se Recém-Nascido colocar o nome do RN. Caso não tenha registro, informe o nome da mãe)			
3 - CPF	4 - Data de Nascimento	5 - Órgão genital de nascimento <input type="radio"/> Vagina <input type="radio"/> Pênis <input type="radio"/> Vagina e Pênis	6 - Orientação Sexual <input type="radio"/> Heterossexual <input type="radio"/> Homossexual/Gay/Lésbica <input type="radio"/> Bissexual
7 - Identidade de Gênero <input type="radio"/> Homem <input type="radio"/> Mulher <input type="radio"/> Mulher Transexual <input type="radio"/> Travesti/Mulher Travesti <input type="radio"/> Homem Transexual	8 - Circunstância de exposição <input type="radio"/> Acidente com material biológico <input type="radio"/> Exposição Sexual Consentida <input type="radio"/> Violência Sexual Transmissão Vertical: <input type="radio"/> Parturiente <input type="radio"/> RN de mãe infectada pelo HIV	9 - Pessoa-fonte multiexperimentada <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido	10 - Gestante <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO
12 - Uso de álcool e outras drogas nos últimos 3 meses: <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não		13 - Nos últimos 6 meses, você aceitou dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou serviços em troca de sexo? <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não	14 - Data da exposição
15 - Esquema preferencial para PEP para 12 anos ou mais		<input type="checkbox"/> Tenofovir / Lamivudina (TDF/3TC)300mg/300mg + Dolutegravir _{50mg} (DTG) (1 comp. coformulado/dia) (1 comp./dia)	
16 - Esquemas Preferencial para PEP em Gestantes		<input type="checkbox"/> Tenofovir / Lamivudina (TDF/3TC)300mg/300mg + Raltegravir (RAL)400mg (1 comp. coformulado/dia) (1 comp. de 12/12h)	
17 - Esquemas Preferencial para menores de 12 anos A dose é definida de acordo com a faixa etária e peso. Preenche-la no item 13		<input type="checkbox"/> 0 – 14 dias - Zidovudina(AZT)Sol. Oral + Lamivudina(3TC)Sol. Oral + Nevirapina(NVP)Sol. Oral <input type="checkbox"/> 14 dias – 2 anos - Zidovudina(AZT)Sol. Oral + Lamivudina(3TC)Sol. Oral + Lopinavir/r(LPV/r)Sol. Oral <input type="checkbox"/> 2 anos – 12 anos - Zidovudina(AZT) + Lamivudina(3TC) + Raltegravir(RAL)	
18 - Medicamentos ARV (Preencher no quadriculo a QUANTIDADE de comp/caps/mL que deve ser usada diariamente)			
ANTIRETROVIRAL	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos/Nucleotídeos (ITRN/ITRNI)		
	Tenofovir / Lamivudina	<input type="text"/>	comp. de 300mg / 300mg/dia
	Zidovudina / Lamivudina	<input type="text"/>	comp. de 300mg / 150mg/dia
	Lamivudina - 3TC	<input type="text"/>	comp. de 150mg/dia <input type="text"/> mL de sol. oral 10mg/mL/dia
	Tenofovir - TDF	<input type="text"/>	comp. de 300 mg/dia
	Zidovudina - AZT	<input type="text"/>	caps. de 100mg/dia <input type="text"/> Solução injetável 10 mg/mL/dia <input type="text"/> mL de Xarope 10mg/mL/dia
	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos Nucleosídeos (ITRNN)		
	Nevirapina - NVP	<input type="text"/>	mL de suspensão oral 10mg/mL/dia
	Inibidores de Protease (IP)		
	Atazanavir - ATV	<input type="text"/>	caps. de 200mg/dia <input type="text"/> caps. de 300 mg/dia
	Darunavir - DRV	<input type="text"/>	comp. de 150mg/dia <input type="text"/> comp. de 75mg/dia <input type="text"/> comp. de 600mg/dia
	Lopinavir / ritonavir - LPV/r	<input type="text"/>	comp. de 100mg / 25mg/dia <input type="text"/> mL de sol. oral 80mg/mL / 20mg/mL/dia
	Ritonavir - RTV	<input type="text"/>	comp. de 100mg/dia <input type="text"/> mL de sol. oral 80mg/mL/dia
	Inibidores da Integrase (INI)		
	Raltegravir - RAL	<input type="text"/>	comp. de 400 mg/dia <input type="text"/> comp. de 100 mg/dia
	Dolutegravir - DTG	<input type="text"/>	comp. de 50 mg/dia
	ARV de Uso Restrito		
	Darunavir - DRV	<input type="text"/>	comp. de 150mg/dia <input type="text"/> comp. de 75mg/dia <input type="text"/> comp. de 600mg/dia
	Dolutegravir - DTG	<input type="text"/>	comp. de 50 mg/dia
	Enfuvirtida - T-20	<input type="text"/>	frascos-amp. de 90 mg/mL/dia
Etravirina - ETR	<input type="text"/>	comp. de 100mg/dia <input type="text"/> comp. de 200mg/dia	
Maraviroque - MVQ	<input type="text"/>	comp. de 150mg/dia	
Raltegravir - RAL	<input type="text"/>	comp. de 400 mg/dia <input type="text"/> comp. de 100 mg/dia	
Tipranavir - TPV	<input type="text"/>	caps. de 250mg/dia <input type="text"/> mL de sol. oral 100mg/mL/dia	
19 - Médico Data ____/____/____ CRM : _____ (carimbo e assinatura)	20 - Farmacêutico responsável Data ____/____/____ CRF : _____ (carimbo e assinatura)	21 - Recebi em ____/____/____ (assinatura do usuário)	

ORIENTAÇÕES GERAIS	
Preencher o formulário à caneta azul e em letra de forma legível, dentro do espaço das lacunas. Formulário de preenchimento obrigatório conforme Art. 54 da Port. 344, de 12 de maio de 1998, ANVISA / MS, publicada no D.O.U. de 19 de maio de 1998.	
DETALHAMENTO DOS CAMPOS	
<p>01- Nome Social do usuário: Nome social completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação.</p> <p>02- Nome Civil do usuário: Nome civil completo do usuário SUS, sem qualquer abreviação. Caso o usuário seja recém-nascido informar o nome da mãe.</p> <p>03- CPF: Número do CPF do Usuário SUS.</p> <p>04- Data de Nascimento: Informar a data de nascimento da parturiente não cadastrada, da mãe do recém-nascido ou da pessoa exposta.</p> <p>05- Órgão genital de nascimento: Perguntar ao usuário(a) qual era o seu órgão genital no momento do nascimento. Especialmente para pessoas transexuais e travestis.</p> <p>06- Orientação Sexual: É por quem a pessoa se sente atraída afetiva e sexualmente, podendo ser pessoas do mesmo gênero (homossexual), de gênero diferente (heterossexual) ou por ambos os gêneros (bissexual). A resposta para esse item deve ser sempre autodeclarada, mesmo que a opinião do profissional de saúde não coincida com a declarada pelo (a) usuário (a).</p> <p>07- Identidade de Gênero: é a percepção que uma pessoa tem de si como sendo homem, mulher, mulher trans, homem trans, ou travesti/mulher travesti, independentemente de seu órgão genital de nascimento e orientação sexual. Para identidade de gênero, marque sempre como a pessoa se percebe ou se define. A resposta para esse item deve ser sempre autodeclarada, mesmo que a opinião do profissional de saúde não coincida com a declarada pelo(a) usuário(a).</p> <p>08- Circunstância da Exposição: Informar a circunstância da exposição se acidente com material biológico, exposição sexual consentida ou violência sexual. Se a PEP for de transmissão vertical (Parturiente ou RN da mãe infectada pelo HIV) não preencher os campos 1, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12 e 13. Preencher somente os campos Nome Civil, CPF e Data de Nascimento.</p> <p>09- Pessoa-fonte multiexperimentada: Pessoa-fonte com múltiplas falhas aos ARV.</p> <p>10- Gestante: Informar se a Usuária SUS está gestante ou não.</p> <p>11- Informar se existe contraindicação ao esquema preferencial.</p> <p>12- Informar se usou álcool e outras drogas nos últimos 3 meses.</p> <p>13- Informar se nos últimos 6 meses aceitou dinheiro, objetos de valor, drogas, moradia ou serviços em troca de sexo.</p> <p>14- Data da Exposição: Informar a data que ocorreu a exposição de risco.</p> <p>15- Esquema Preferencial para PEP para maiores de 12 anos: Tenofovir/Lamivudina(TDF/3TC)300/300mg + Dolutegravir(DTG)50mg 1 comprimido de cada ao dia.</p> <p>16- Esquema Preferencial para PEP para Gestantes de 12 anos: Tenofovir/Lamivudina(TDF/3TC)300/300mg 1 comp/dia + Raltegravir(RAL)400mg, 1 comprimido de 12/12h.</p> <p>17- Esquema Preferencial para PEP para menores de 12 anos por faixa etária e peso: 0 – 14 dias: Zidovudina(AZT)Sol. Oral + Lamivudina(3TC)Sol. Oral + Nevirapina(NVP)Sol. Oral 14 dias – 2 anos: Zidovudina(AZT)Sol. Oral + Lamivudina(3TC)Sol. Oral + Lopinavir/r(LPVR)Sol. Oral 2 anos – 12 anos: Zidovudina(AZT) + Lamivudina(3TC) + Raltegravir(RAL) 1 comprimido 12/12h.</p>	
Esquemas Preferenciais	
10. Esquema Preferencial para PEP para maiores de 12 anos	TDF/3TC + DTG
11. Esquema Preferencial para PEP para Gestantes	TDF/3TC + RAL
12. Esquema Preferencial para PEP para menores de 12 anos por faixa etária:	
0 – 14 dias	AZT Sol. Oral + 3TC Sol. Oral + NVP Sol. Oral
14 dias – 2 anos	AZT Sol. Oral + 3TC Sol. Oral + LPV/r Sol. Oral
2 anos – 12 anos	AZT + 3TC + RAL
"Para mais informações consultar PCDT de PEP no endereço: http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco. "	
<p>18- Medicamentos ARV: Lista dos medicamentos oferecida pelo SUS para a dispensação de ARV. O médico deverá informar a quantidade prescrita por dia ao usuário. Caso seja necessário esquema ARV para PEP por contraindicação dos esquemas preferenciais, como exposição a pacientes multiexperimentados em TARV. Ressalta-se que toda liberação de ARV de terceira linha necessita ser autorizada pelo nível local (câmara técnica) ou federal (Ministério da Saúde).</p> <p>19- Médico: Assinatura e carimbo do médico responsável pela prescrição.</p> <p>20- Farmacêutico responsável: Assinatura do farmacêutico responsável pela dispensação.</p> <p>21- Dispensação: Assinatura do usuário acusando o recebimento do medicamento naquela dispensa.</p>	

ANEXO B - Formulário de Cadastro de Usuários SUS – PrEP, versão Janeiro de 2018

01 - FORMULÁRIO DE CADASTRAMENTO DE USUÁRIO SUS – PrEP

1 Número de Prontuário			2 CNS – Cartão Nacional de Saúde			3 Identificação Preferencial do Usuário <input type="radio"/> Nome Social <input type="radio"/> Nome Civil		
4 Nome Completo do Usuário - Civil								
5 Nome Social								
6 Nome completo da Mãe								
7 Data de Nascimento				8 CPF				
9 País de Nascimento					10 Nacionalidade			
11 Situação do estrangeiro <input type="radio"/> Residente <input type="radio"/> Habitante de Fronteira <input type="radio"/> Não Residente					12 Residência do estrangeiro			
13 UF de Nascimento		14 Cidade de Nascimento			15 Pessoa em situação de rua <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não			
16 Órgão Genital de Nascimento <input type="radio"/> Vagina <input type="radio"/> Pênis <input type="radio"/> Vagina e Pênis				17 Orientação Sexual <input type="radio"/> Heterossexual <input type="radio"/> Homossexual / Gay / Lésbica <input type="radio"/> Bissexual				
18 Identidade de Gênero <input type="radio"/> Homem <input type="radio"/> Mulher <input type="radio"/> Mulher Transexual <input type="radio"/> Travesti / Mulher Travesti <input type="radio"/> Homem Transexual								
19 Raça/Cor <input type="radio"/> Branca <input type="radio"/> Preta <input type="radio"/> Amarela <input type="radio"/> Parda <input type="radio"/> Indígena				20 Escolaridade <input type="radio"/> Nenhuma/Sem Educação Formal <input type="radio"/> De 1 a 3 anos <input type="radio"/> De 4 a 7 anos <input type="radio"/> De 8 a 11 anos <input type="radio"/> De 12 e mais anos				
21 Permite contato* <input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO		22 Tipo de contato <input type="checkbox"/> Telefone <input type="checkbox"/> E-mail						
* Caso não compareça ao tratamento nas datas agendadas, autorizo este serviço de saúde a entrar em contato comigo, respeitando o meu direito a privacidade e sigilo das informações. Somente preencher os dados de endereço se o usuário autorizar o contato.								
23 Endereço								
24 Bairro					25 CEP			
26 Cidade de Residência (Cidade / UF)					27 E-mail para contato			
28 Telefone para Contato (DDD + Número)				29 Acompanhamento médico <input type="checkbox"/> Público <input type="checkbox"/> Privado				
30 Responsável pelo Preenchimento Data: ____/____/____ _____ (carimbo e assinatura)					31 Usuário SUS Data: ____/____/____ _____ (assinatura)			

ORIENTAÇÕES GERAIS
<ul style="list-style-type: none"> • Preencher o formulário, se possível, diretamente no SICLOM. Os campos sombreados (hachurados) são de preenchimento obrigatório. • As alternativas com ícone <input type="radio"/> indicam que uma única resposta é possível. • As alternativas com ícone <input type="checkbox"/> indicam que mais de uma resposta é possível (múltipla escolha).
DETALHAMENTO DOS CAMPOS
<p>01- Número de Prontuário: Número do prontuário do usuário utilizado pelo serviço de saúde.</p> <p>02- CNS--Cartão Nacional de Saúde: Número a ser preenchido de acordo com o cartão nacional de saúde (cartão SUS) do(a) usuário(a).</p> <p>03- Identificação do usuário nos relatórios: Se a pessoa se identificar como mulher transexual, homem transexual ou travesti/mulher travesti, perguntar com qual nome de identificação prefere ser chamado(a), se pelo nome social ou pelo nome de registro civil. Sempre se referir à pessoa pelo seu nome de preferência.</p> <p>04- Nome Completo do Usuário - Civil: Preencher com o nome completo do(a) usuário(a), sem qualquer abreviação, exatamente como consta em um documento de identificação oficial. <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>05- Nome social: De acordo com o decreto 8.727/2016, é a designação pela qual a pessoa travesti ou transexual se identifica e é socialmente reconhecida. Preencher apenas para os(as) usuários(as) que possuírem nome social que divirja do nome de registro.</p> <p>06- Nome Completo da Mãe: Nome Completo da Mãe sem qualquer abreviação. Na ausência da mãe, colocar o nome do pai ou responsável legal. <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>07- Data de Nascimento: Inserir a data de nascimento no formato dd/mm/aaaa. <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>08- CPF: Inserir o CPF do usuário <i>(Preenchimento obrigatório, exceto para população indígena e pessoas em situação de rua).</i></p> <p>09- País de Nascimento: Informar o país de nascimento do Usuário SUS. <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>10- Nacionalidade: Informar a nacionalidade do CPF do Usuário SUS.</p> <p>11- Situação do Estrangeiro: Informar se o paciente estrangeiro é residente, habitante de fronteira ou não residente.</p> <p>12- Residência do Estrangeiro: Refere-se ao local de residência do Usuário SUS.</p> <p>13- UF de Nascimento: Refere-se à UF de nascimento do Usuário SUS.</p> <p>14- Cidade de Nascimento: Refere-se ao município, cidade de nascimento do Usuário SUS.</p> <p>15- Pessoa em situação de rua: Informar se o paciente está em situação de rua ou não <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>16- Órgão Genital de Nascimento: Perguntar ao usuário(a) qual era o seu órgão genital no momento do nascimento. Especialmente para pessoas transexuais e travestis <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>17- Orientação Sexual: É por quem a pessoa se sente atraída afetiva e sexualmente, podendo ser pessoas do mesmo gênero (homossexual), de gênero diferente (heterossexual) ou por ambos os gêneros (bissexual). A resposta para esse item deve ser sempre autodeclarada, mesmo que a opinião do profissional de saúde não coincida com a declarada pelo(a) usuário(a) <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>18- Identidade de Gênero: é a percepção que uma pessoa tem de si como sendo homem, mulher, mulher trans, homem trans, ou travesti/mulher travesti, independentemente de seu órgão genital de nascimento e orientação sexual. Para identidade de gênero, marque sempre como a pessoa se percebe ou se define. A resposta para esse item deve ser sempre autodeclarada, mesmo que a opinião do profissional de saúde não coincida com a declarada pelo(a) usuário(a) <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>19- Raça / Cor: Solicitar ao Usuário SUS que refira, dentre as opções disponíveis, sua raça/cor. Esta classificação deverá ser auto referida. <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>20- Escolaridade: Solicitar ao Usuário SUS que refira, dentre as opções disponíveis, sua escolaridade. <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>21- Permite contato: <i>Preenchimento obrigatório</i> e requer atenção especial dos profissionais. O profissional deverá perguntar ao Usuário SUS se ele permite que o serviço entre em contato com ele em caso de necessidade. Além de uma autorização de contato, implica também na assunção de compromisso ético dos profissionais. Através desta permissão, os profissionais da farmácia comprometem-se a fazer uso cauteloso das informações prestadas, sempre visando resguardar ao máximo o sigilo e confidencialidade das informações. Com isso, o que se busca é evitar qualquer impacto social negativo que possa advir da realização deste procedimento. Para melhor esclarecimento consultar a INSTRUÇÃO NORMATIVA No 1.626, DE 10 DE JULHO DE 2007 <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>22- Tipo de contato: Caso o Usuário SUS autorize o contato do serviço, informar o tipo de contato autorizado.</p> <p>23- Endereço: Endereço de residência do Usuário SUS - nome da rua, avenida, entre outros. Observar que as informações de endereços (exceto município) só deverão ser preenchidas caso o Usuário SUS autorize contato.</p> <p>24- Bairro: Refere-se ao bairro de residência do Usuário SUS.</p> <p>25- CEP: Introduzir o Código de Endereço Postal correspondente ao endereço de residência do Usuário SUS.</p> <p>26- Cidade de Residência: Refere-se ao município, cidade de residência do Usuário SUS.</p> <p>27- E-mail: E-mail de contato do Usuário SUS.</p> <p>28- Telefone para contato (DDD + número): Informar o número do telefone do Usuário SUS com DDD.</p> <p>29- Acompanhamento Médico: Para os Usuários SUS atendidos na rede pública, marque um "X" em Pública. Para aqueles Usuários SUS atendidos por médicos particulares, indique Privada <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>30- Responsável pelo Atendimento: Informar a data do atendimento com assinatura/carimbo do médico <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p> <p>31- Usuário SUS: Informar a data do atendimento com assinatura do Usuário SUS <i>(Preenchimento obrigatório).</i></p>

ANEXO C – Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Blind Manuscript

Title: Trends in the prevalence of HIV post-exposure prophylaxis following sexual exposure in Brazil (2011-2019)

Abstract

We examined trends in prevalence of post-exposure prophylaxis following sexual exposure (PEPSE) per 1,000,000 population in Brazil (2011-2019) and the prevalence of repeated PEPSE within 365 days of the first PEPSE dispensing (2011-2018). The prevalence of PEPSE per million was 0.7 in January/2011 and 29.7 in December/2019; a 55.5% (95%CI 46.9%, 64.7%) average annual increase. The prevalence of repeated PEPSE increased 11.8% (95%CI 6.0%, 18.0%) in the study period, reaching 8.4% (n=3,867) among people with their first dispensing in 2018. Repeated PEPSE was more likely to be associated with being male, homosexual, aged 25-29 years and filling prescriptions in HIV services located in populous cities and with elevated caseload. PEPSE use expanded in Brazil, with an increase of repeated PEPSE. Our findings highlight the need for strategies to reduce repeated PEPSE and promote other HIV prevention technologies among young people, particularly men and homosexuals.

Keywords: HIV prevention, post-exposure prophylaxis, nonoccupational postexposure prophylaxis, sexual exposure

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à *AIDS and Behavior*. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi : [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to *AIDS and Behavior*. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Introduction

HIV post-exposure prophylaxis (PEP) emerged as a prevention strategy a few years after the 1987 regulatory approval of the first antiretroviral medicine, zidovudine, in United States. Worldwide, PEP was initially implemented for occupational exposure [1] and subsequently adopted for people who injected drugs with shared needles, those who suffered sexual violence or had consenting intercourse with possible HIV exposure [2]. Currently, the World Health Organization recommends this strategy in all people with any exposure that has the potential for HIV transmission [3]; consequently, the use of PEP is embedded in routine clinical care in many countries [4]. PEP has been fully subsidised for eligible people by the Brazilian National Health System (SUS - public payer) since 1999 [5]. Regardless of risk exposure, specialist physicians or generalists can prescribe PEP in Brazil [6]. At present, most people seek PEP following sexual exposure (PEPSE), with an increase of 162% in PEPSE dispensings from 25,875 to 67,873 dispensings between 2014 and 2017 [5]. However, there is currently little detailed evidence about patterns PEPSE in Brazil, with previous studies focusing on volume metrics rather than tracking people over time [5]. Understanding and quantifying trends in HIV strategies may clarify barriers, identify behaviours and be useful for monitoring the diffusion of prevention technologies in populations [7]. These trend analyses are important in the Brazilian context, considering the increase in 19% of new HIV infections between 2010 and 2019 [8], the scaled use of PEP [5] and the provision of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) to key populations since 2017 [8].

Evaluating the profile of people seeking PEP provide insights for interventions to improve access, counselling, and evaluation of people with higher risk behaviour [5,10]. Repeated exposure to PEPSE may indicate repeated risk behaviour in which PrEP is indicated as a prevention strategy [11, 12]. In other jurisdictions, repeat use of PEPSE was reported among men who have sex with men (24 cases per 100 person-years) [13] and female sex workers (19.1% after four years of follow-up) [14]. However, there is limited knowledge on the prevalence and characteristics of people who repeat PEPSE in Brazil. To address this knowledge gap, we aimed to evaluate trends in the prevalence of PEPSE use (2011-2019) and repeated PEPSE use within 365 days of the index date dispensing (2011-2018) in Brazil. We also compared the profile of people with repeated PEPSE to those who did not repeat PEPSE.

Methods

Data sources and coverage In Brazil, health workers fill each PEP dispensing in a national electronic system for antiretroviral medicines logistics - Siclom. This system captures the volume of medicines dispensed in hospital and emergency departments and person-level data of antiretrovirals dispensed at specialised public health services (Medicines Dispensing Units), which account for 81% of all PEP dispensings [15]. Hence, this study focuses on the person-level data recorded in Siclom, including patient characteristics, the exposure circumstance and the medicines dispensed. The Ministry of Health of Brazil made these data available for our research group. After identifying invalid data (e.g., test records, flagged as such in the system) and records for the same person based on their full name and date of birth, data was anonymised and made available for subsequent analyses.

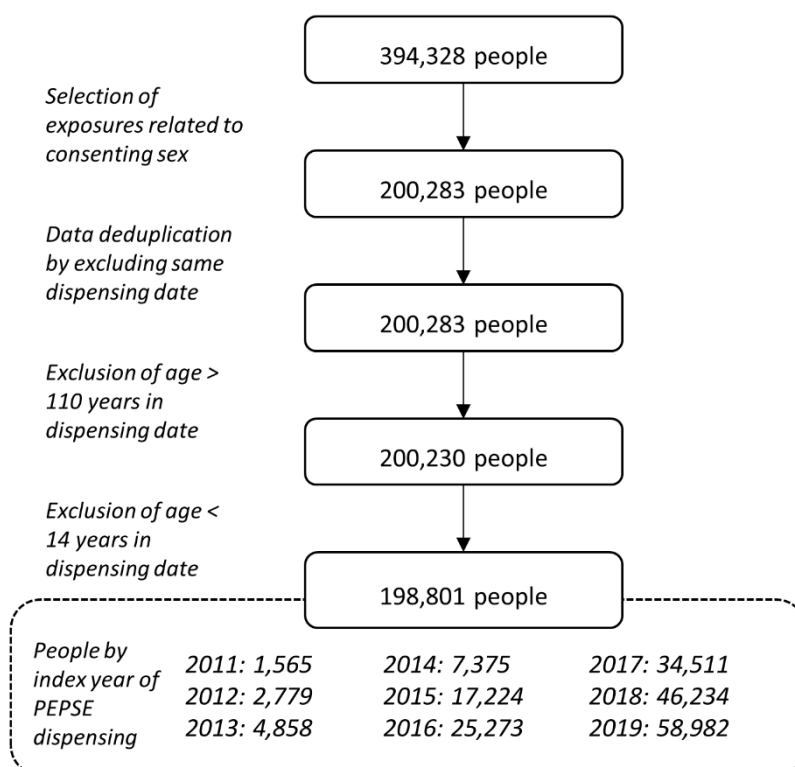
Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Inclusion criteria

We selected only cases with sexual exposure (PEPSE), defined as exposure related to reproduction, serodiscordant couples or consensual sexual exposure. Afterwards, we removed duplicates, defined as records for the same person dispensed PEPSE on the same day. We included people aged 14 or older since this is the minimum legal age for consented sex in Brazil [16]. We excluded people aged 110 years or older since it likely represents recording error (Figure 1). People with repeated PEPSE We defined repeated use of PEPSE as more than one PEPSE dispensing within 365 days of the first date of dispensing (i.e., 365 days of index date) (Figure 2). For this analysis, we only included people with an index date between January 2011 and December 2018 to allow 365 days of follow-up. This follow-up period has been explored by other researchers [17, 18], as it also empirically suggests a reasonable period to identify people with a high risk of HIV infection and eligible for other prevention strategies [11].

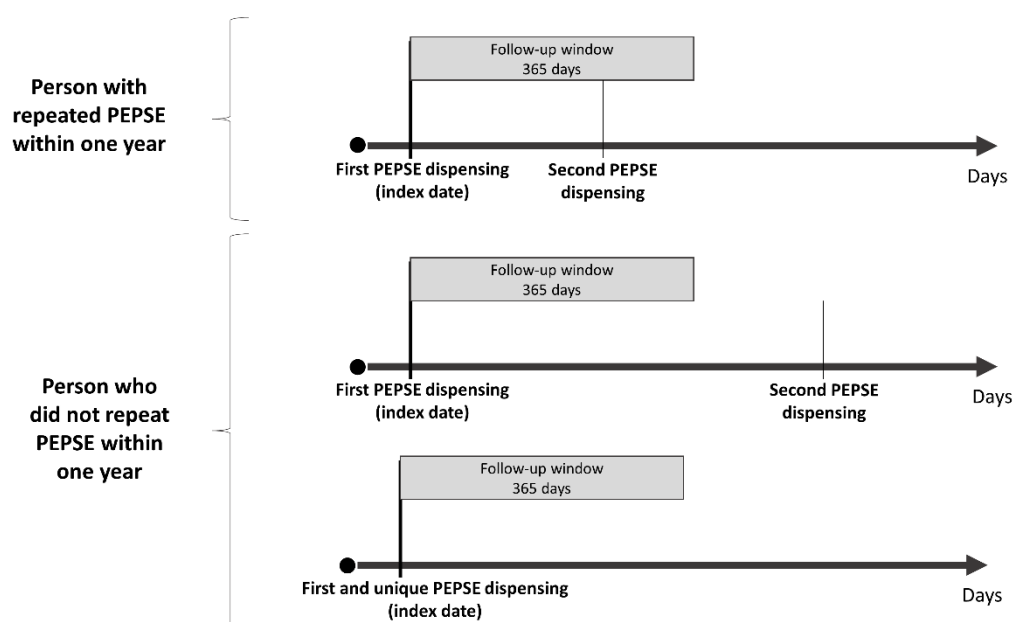
Figure 1 - Selection process of people according to the inclusion criteria



Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Figure 2 - Visualising examples of people with repeated post-exposure prophylaxis following sexual exposure (PEPSE) within 365 days of the index date and people who does not repeat PEPSE



Trends analyses

We used the joinpoint regression for trend analyses to estimate the percentual change for each model segment and the average percentual change for the whole study period ($\alpha = 0.05$). We conducted two separate models to estimate (i) the average percentual change of the prevalence of PEPSE; (ii) the average percentual change of the annual prevalence of people with repeated PEPSE.

We calculated the prevalence of PEPSE using the ratio of the monthly frequency of people who had a PEP dispensed divided by 1,000,000 population estimate of people aged 14 or over in the same period [19]. We also calculated the annual prevalence and reported the average annual percentual change during the entire period. For the annual prevalence of people with repeated PEPSE, in each index year, we divided the total number of people with repeated PEPSE within 365 days by the total number of people with PEPSE that same year (e.g., number of people with an index date in 2018 with repeated PEPSE/ total number of people with an index date in 2018). The quotient was then multiplied by 100.

PEPSE regimen

We investigated the most frequent PEPSE regimen by year and plotted it in a stacked bar chart calculated by the number of people using each PEPSE regimen.

Characteristics of people with an index PEPSE dispensing in 2018

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

We performed a descriptive analysis stratified by repeated use of PEPSE. We restricted this analysis to people with their first PEPSE dispensing between January 2018 – December 2018 (index date in 2018). We used the most recent index year as there were significant changes in national recommendations that could impact the analysis, for example, simplification of the decision algorithm for indicating PEP in 2015. Furthermore, Siclom was updated in 2017 to include behavioural characteristics potentially relevant to this analysis. Therefore, we used the following variables: date of birth; gender; sexual orientation; drinking alcoholic beverages or use other drugs in the last three months; having accepted money, valuables, drugs, housing, or other services in exchange for sex in the past six months; PEP regimen; dispensing date; date of risk exposure. Using data related to the Medicines Dispensing Units, we assessed: the Brazilian region of the facility; the city resident population; and the number of unique clients in 2018 (caseload) - comparing those with caseload equal to or above the 90th percentile with the other facilities.

Softwares used

We used Microsoft Visual Studio 2019 C Sharp version 16.6.5. for data deduplication and anonymisation, and R version 4.1.1 (R Core Team 2021, Vienna, Austria) for data cleaning, manipulation, and analyses. We performed all trends' analyses using the Joinpoint Regression Program version 4.9.0.0 (Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2021).

Ethics

The study is part of ECOART Project (Effectiveness of antiretroviral therapy in people living with HIV in Brazil), approved by the Universidade Federal de Minas Gerais Ethics Committee (Number: 31192914.3.0000.5149).

Results

We identified 198,801 people who had been dispensed PEPSE between 2011 and 2019 (Figure 1).

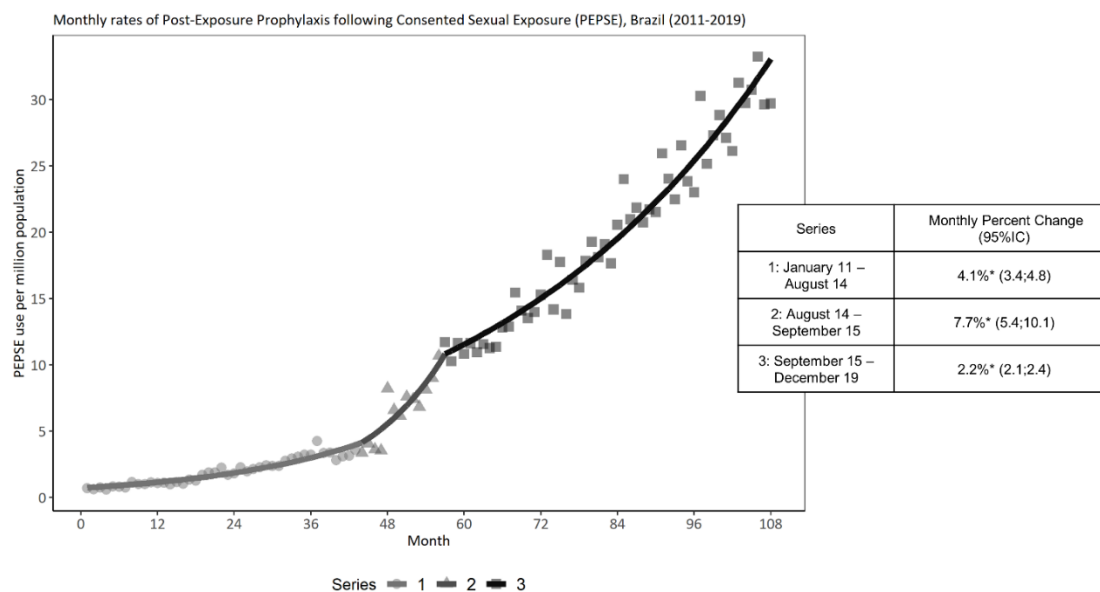
Trends of PEPSE use (Figure 3)

We observed an increasing trend in the prevalence of PEPSE between 2011 and 2019: from 0.7 per million inhabitants in January/2011 to 29.7 in December/2019. We also identified three distinct time points where the trend increases: From January/2011 to August/2014, the monthly increase was 4.1% (95%CI 3.4%, 4.8%), followed by a monthly increase of 7.7% (95%CI 5.4%, 10.1%) until September/2015. Finally, a slower growth occurred until December/2019, corresponding to a monthly increase of 2.2% (95%CI 2.1%, 2.4%). Overall, the average annual percentual change was 55.5% (95%CI 46.9%, 64.7%).

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Figure 3 – Joinpoint regression model of monthly prevalence of people that had post-exposure prophylaxis following sexual exposure (PEPSE) dispensing in Brazil (2011-2019)



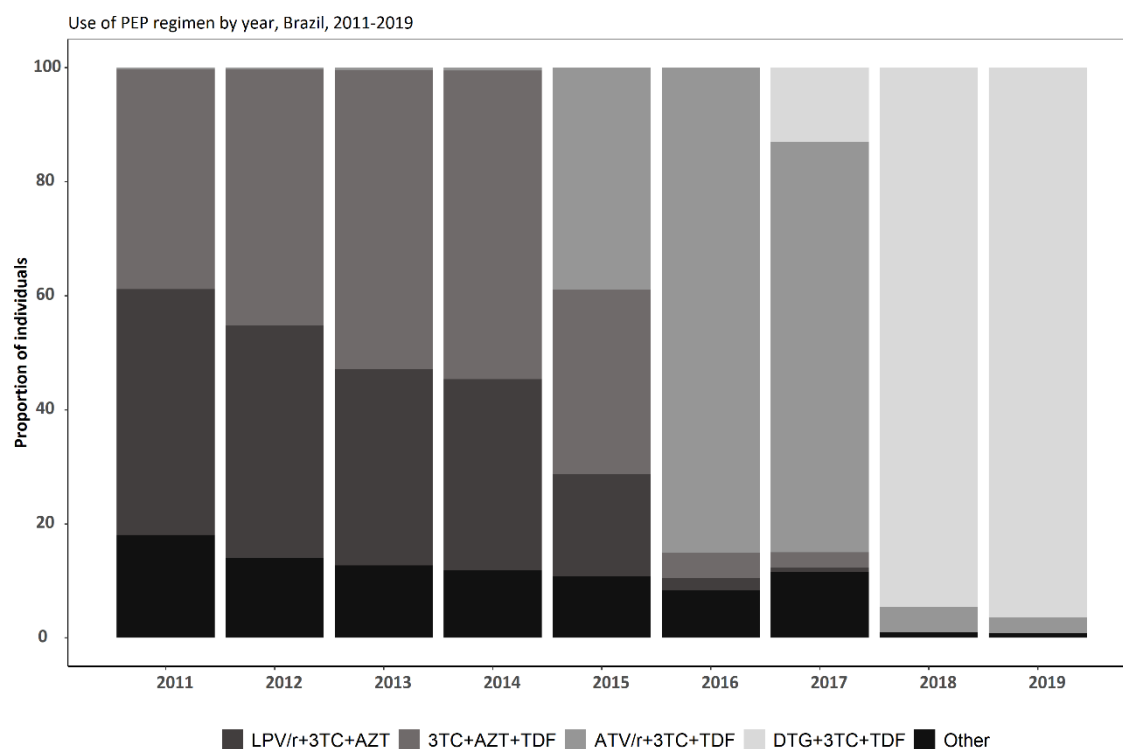
PEPSE regimen (Figure 4)

Between 2011-2014, most people were dispensed a regimen containing only backbone antiretrovirals or a lopinavir/ritonavir + lamivudine + zidovudine. During 2015-2017, we identified a predominance of regimens containing atazanavir/ritonavir + lamivudine + tenofovir. However, there was a high frequency of dolutegravir + lamivudine + tenofovir regimen and a lower diversity of other antiretroviral regimens in 2018-2019.

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Figure 4 – Most frequent Sexual Post Exposure Prophylaxis (PEPSE) regimens used in Brazil (2011-2019)



Trends of repeated use of PEPSE

We observed an increase in the prevalence of people with repeated PEPSE: from 3.8% of people who had their index dispensing in 2011 to 8.4% of people who had their first observed dispensing in 2018. This corresponds to an average annual percentage change of 11.8% (95%CI 6.0%, 18.0%). Considering the entire observation period (2011-2018), 10,012 (5.0%) people repeated PEPSE. The median time between the first and second dispensing was 127 days (IQR 45-233 days, min=1 day, max=365 days), and most people repeated PEPSE twice within the year (median = 2, IQR 2-2, max=13).

Characteristics of people with an index PEPSE dispensing in 2018

Most people who had the first PEPSE dispensing in 2018 (Table 1) were aged between 20-24 years (24.4%), men cisgender (45.0%) and heterosexual (34.0%). In addition, most did not drink alcoholic beverages or use illicit drugs in the three months prior to PEPSE use (30.7%) and had not accepted money, valuables, drugs, housing, or other services in exchange for sex in the six months prior to PEPSE use (48.4%). The vast majority of people were dispensed PEPSE within 72 hours after intercourse (90.9%, 95%CI 90.6%, 91.1%, data not shown in table). The largest proportion of these people had PEPSE dispensed in the Southeast and South Brazilian regions (76.6%) and on

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Mondays (27.0%). As the week progressed, the frequency decreased, with the lowest proportion of dispensings on weekends (6.6%). A large proportion of people attended facilities from large cities (>500,000 inhabitants, 67.1%). We found that 3,867 (8.4%) of people repeated PEPSE. We observed that the people with repeated PEPSE, compared to people who did not repeat PEPSE, were more likely to be: aged 25-29 years (26.2% vs 23.1%); cisgender men (48.2% vs 44.7%); homosexuals (26.8% vs 18.0%). We also found that people with repeated PEPSE, compared to people who did not repeat PEPSE, were less likely to attend services from the Northeast region (11.2% vs 12.8%). People filling their prescription from large cities (> 500,000 inhabitants) were more likely to repeat PEPSE (70.6% vs 66.8%), such as those attending facilities with higher caseload (73.4% vs 65.7%).

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Table 1 - Patients and Medicines Dispensing Units characteristics according to repeated use of post-exposure prophylaxis following sexual exposure (PEPSE), Brazil (n=46,234)*

<i>Patients' characteristics at index date</i>	All		Repeated PEPSE		Did not repeat PEPSE	
	<i>N = 46,234</i>		<i>N = 3,867</i>		<i>N = 42,367</i>	
	<i>n</i>	<i>% [95%CI]</i>	<i>n</i>	<i>% [95%CI]</i>	<i>n</i>	<i>% [95%CI]</i>
Age range (years)						
14-19	3,292	7.1 [6.9;7.4]	192	5.0 [4.3;5.7]	3,100	7.3 [7.1;7.6]
20-24	11,282	24.4 [24.0;24.8]	967	25.0 [23.6;26.4]	10,315	24.3 [23.9;24.8]
25-29	10,781	23.3 [22.9;23.7]	1,014	26.2 [24.8;27.6]	9,767	23.1 [22.7;23.5]
30-34	8,188	17.7 [17.4;18.1]	711	18.4 [17.2;19.6]	7,477	17.6 [17.3;18.0]
35-39	5,893	12.7 [12.4;13.1]	447	11.6 [10.6;12.6]	5,446	12.9 [12.5;13.2]
40+	6,798	14.7 [14.4;15.0]	536	13.9 [12.8;15.0]	6,262	14.8 [14.4;15.1]
Genre						
Men Cisgender	20,784	45.0 [44.5;45.4]	1,864	48.2 [46.6;49.8]	18,920	44.7 [44.2;45.1]
Men Transgender	143	0.3 [0.3;0.4]	8	0.2 [0.1;0.4]	135	0.3 [0.3;0.4]
Women Cisgender	5,987	12.9 [12.6;13.3]	353	9.1 [8.2;10.1]	5,634	13.3 [13.0;13.6]
Women Transgender	165	0.4 [0.3;0.4]	24	0.6 [0.4;0.9]	141	0.3 [0.3;0.4]
Missing	19,155	41.4 [41.0;41.9]	1,618	41.8 [40.3;43.4]	17,537	41.4 [40.9;41.9]
Sexual Orientation						
Homosexual	15,742	18.7 [18.4;19.1]	1,038	26.8 [25.5;28.3]	7,618	18.0 [17.6;18.4]
Bisexual	1,569	3.4 [3.2;3.6]	984	4.3 [3.7;5.0]	1,403	3.3 [3.1;3.5]
Heterosexual	8,656	34.0 [33.6;34.5]	166	25.4 [24.1;26.9]	14,758	34.8 [34.4;35.3]
Missing	20,267	43.8 [43.4;44.3]	1,679	43.4 [41.8;45.0]	18,588	43.9 [43.4;44.3]
Drinking alcoholic beverages or used illicit drugs in the last 3 months						
Yes	9,994	21.6 [21.2;22.0]	854	22.1 [20.8;23.4]	9,140	21.6 [21.2;22.0]
No	14,201	30.7 [30.3;31.1]	1,207	31.2 [29.8;32.7]	12,994	30.7 [30.2;31.1]
Missing	22,039	47.7 [47.2;48.1]	1,806	46.7 [45.1;48.3]	20,233	47.8 [47.3;48.2]

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Accepted money, valuables, drugs, housing, or services for sex in the last 6 months						
<i>Yes</i>	964	2.1 [2.0;2.2]	94	2.4 [2.0;3.0]	870	2.1 [1.9;2.2]
<i>No</i>	22,389	48.4 [48.0;48.9]	1,908	49.3 [47.8;50.9]	20,481	48.3 [47.9;48.8]
<i>Missing</i>	22,881	49.5 [49.0;49.9]	1,865	48.2 [46.6;49.8]	21,016	49.6 [49.1;50.1]

Medicines Dispensing Units' characteristics

Day of week of PEPSE dispensing						
<i>Weekday</i>	43,199	93.4 [93.2;93.7]	3,579	92.6 [91.7;93.4]	39,620	93.5 [93.3;93.7]
<i>Weekend</i>	3,035	6.6 [6.3;6.8]	288	7.4 [6.6;8.3]	2,747	6.5 [6.3;6.7]
Region of Brazil						
<i>North</i>	2,029	4.4 [4.2;4.6]	167	4.3 [3.7;5.0]	1,862	4.4 [4.2;4.6]
<i>Northeast</i>	5,846	12.6 [12.3;13.0]	435	11.2 [10.3;12.3]	5,411	12.8 [12.5;13.1]
<i>Southeast</i>	27,485	59.4 [59.0;59.9]	2,324	60.1 [58.5;61.6]	25,161	59.4 [58.9;59.9]
<i>South</i>	7,951	17.2 [16.9;17.5]	713	18.4 [17.2;19.7]	7,238	17.1 [16.7;17.4]
<i>Mid-West</i>	2,923	6.3 [6.1;6.5]	228	5.9 [5.2;6.7]	2,695	6.4 [6.1;6.6]
Population of the city (inhabitants)						
<i>≤100,000</i>	2,145	5.2 [4.9;5.5]	132	4.4 [3.5;5.4]	2,013	5.3 [5.0;5.6]
<i>100,001-500,000</i>	12,193	27.7 [27.1;28.3]	892	25.1 [23.1;27.1]	11,301	27.9 [27.3;28.5]
<i>>500,000</i>	31,817	67.1 [66.5;67.7]	2,834	70.6 [68.4;72.7]	28,983	66.8 [66.1;67.4]
Annual Caseload						
<i>1-154</i>	15,553	33.6 [33.2;34.1]	1,030	26.6 [25.2;28.1]	14,523	34.3 [33.8;34.7]
<i>155-3558</i>	30,681	66.4 [65.9;66.8]	2,837	73.4 [71.9;74.8]	27,844	65.7 [65.3;66.2]

Discussion

This study aimed to deepen our understanding of PEPSE use in Brazil. A comprehensive and national information system is helpful for monitoring PEPSE and elucidating characteristics related to repeated PEPSE. Here, we observed a substantial increase in PEPSE prevalence over our nine-year observation period (55.5%), indicating growing access and knowledge of this HIV prevention strategy among HIV services, health workers, and the Brazilian population. At the same time, there was a slower increase in

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

PEPSE use in recent years, possibly reflecting the expected behaviour of technology diffusion, the availability of new technologies and evidence on HIV prevention that emerged during the study period. Moreover, we observed an increase in the prevalence of people with repeated PEPSE (11.8%); reflecting an increasing at-risk population with repeated risky exposures, particularly men, homosexuals, and young people (25-29 years old), who filled their prescriptions from high caseload facilities and in large cities. PEPSE trends could be affected by new substantial evidence about HIV prevention and treatment that modified the affective, sexual, and reproductive life of people living with HIV worldwide. Subsidy of PrEP, for example, reduced PEP prescriptions by 0.5% in Queensland, Australia [20], while a study from Scotland found a higher utilisation of PEP among men who have sex with men after following PrEP subsidy [21]. Whereas there are substantial differences in PrEP and PEP access and funding between countries, PrEP fully subsidy in 2018 in Brazil may have contributed to the slower increase in PEPSE use observed in our study in most recent years. The evidence that people living with HIV using antiretroviral therapy and with an undetectable viral load in their blood are at negligible risk of sexual transmission of HIV also arose during our study period [22, 23]. We believe that the increased awareness that Undetectable equals Untransmittable (U=U) may have reduced the number of people looking for PEP if their sexual partners are virally suppressed, thus reducing PEPSE. Other changes related to HIV prevention standard of care in Brazil include the publishment of a simplified clinical decision algorithm for PEP prescription in July 2015 [6] and recommendations on the preferred PEPSE regimen. Altogether, these guidelines contributed to reduce treatment variations across the country, with the most frequent PEP regimens used among people in our study highly reflective of the Brazilian guidelines' recommendations prevailing in each period [6, 24, 25]. The prevalence of repeated PEPSE ranged between 3.8%-8.4% in our study. Higher prevalence in more recent years is consistent with a prior Brazilian local study, where approximately 14% of people repeated PEPSE within three years [26]; although a higher proportion of people dispensed PEPSE (45%) may report prior use of PEP [27]. Studies conducted in other countries also reported a wide range in the proportion of people repeating PEPSE [14, 17, 28-30]: from 3.7% within one year in China [17] to 21.2% within 16 years in the United States [29], both studies among men who have sex with men, but the latter among crystal methamphetamine users. Our study identified people aged 25-29 years, cisgender men, and homosexuals are more likely to repeat PEPSE within 365 days. Men and people aged 25-29 years are important populations for HIV prevention and control because they represented the largest number of HIV cases and the group with major aids detection rate in the country [31]. Brazilian men who have sex with men can demonstrate more PEP awareness [32] and have higher health-seeking behaviour compared to other populations. For instance, we found a low frequency of women or transgender people in our study, likely reflecting PEPSE access inequalities in Brazil [33, 34]. The equitable dissemination of PEP in Brazil across key populations is still challenging due to health professionals' busy routines and remaining stigma behaviours [35, 36]. A large proportion of people with repeated PEPSE attended services with greater caseload, or in large municipalities. In addition, we identified a lower proportion of people with repeated PEPSE in the Northeast region of Brazil. Although there was an increase in PEPSE prevalence nationally, these findings may signalise health access barriers and quality inequalities, influenced by geographic, socioeconomic, and service-related factors [37]. For example, facilities concentrated in

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

larger municipalities [38] may hamper access by people in rural or remote areas. Also, higher caseload facilities in large municipalities have a better quality of HIV care in Brazil [39].

Limitations

This study has some limitations. First, this study does not capture about 19% of national PEP dispensings that are collected as aggregated data from hospitals and emergency departments. Therefore, the total number of people using PEPSE and the prevalence of people with repeated PEPSE are possibly underestimated. Second, there are considerable missing data for some variables, most likely because of the non-mandatory filling of those fields in Siclom, which limits the inferences of our work. Despite these limitations, our study may contribute to public health discussions on PEPSE use. For example, Siclom is a robust and national information system with the potential to identify people repeating PEPSE between thousands of users. Consequently, it could be automatized to recognise repeated users. Further, PEP clinical guidelines could emphasise PrEP offering and other HIV prevention technologies for people attending PEPSE appointments, especially repeated users.

Conclusion

We identified an increasing trend in the prevalence of PEPSE use as well repeated use of PEPSE in Brazil. People with repeated PEPSE are more likely to be cisgender and homosexual men, attend services in large cities and with greater caseload. Thus, strategies focused on prevention and reduction of repeated PEPSE among young people are needed, particularly men and homosexual.

References

1. Henderson DK, Gerberding JL. Prophylactic zidovudine after occupational exposure to the human immunodeficiency virus: an interim analysis. *J Infect Dis.* 1989;160(2):321-327. doi:10.1093/infdis/160.2.321.
2. CDC. Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy. Public Health Service statement. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-17):1-14.
3. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach, 2nd ed. World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825>. Accessed 7 June 2021.
4. Wang Z, Yuan T, Fan S, et al. HIV Nonoccupational Postexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *AIDS Patient Care STDS.* 2020;34(5):193-204. doi:10.1089/apc.2019.0313.5.
5. Pereira IO, Pascom ARP, Mosimann G, et al. Post-exposure prophylaxis following consented sexual exposure: impact of national recommendations on user profile, drug regimens and estimates of averted HIV infections. *HIV Medicine.* 2019;21(4), 240–245. doi:10.1111/hiv.12825.

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

6. Brasil, Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV. 2015. Available at: <https://www.sindhoesg.org.br/dados/publicacoes/pub0001747-e183ae4f36662ba214bee9fd32da276e.pdf>. Accessed 15 Aug 2020.
7. Morgan E, Skaathun B, Lancki N, et al. Trends in HIV Risk, Testing, and Treatment among MSM in Chicago 2004-2014: Implications for HIV Elimination Planning. *J Urban Health*. 2017;94(5):699-709. doi:10.1007/s11524-017-0175-9.
8. UNAIDS. UNAIDS Data 2020. 2020. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf. Accessed 15 July 2020.
9. Luz PM, Benzaken A, Alencar TM, Pimenta C, Veloso VG, Grinsztejn B. PrEP adopted by the Brazilian national health system: What is the size of the demand?. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(1S Suppl 1):S75-S77. doi:10.1097/MD.00000000000010602.
10. Morrison SA, Yoong D, Hart TA, et al. High prevalence of syndemic health problems in patients seeking post-exposure prophylaxis for sexual exposures to HIV. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197998. Published 23 May 2018. doi:10.1371/journal.pone.0197998.
11. Beymer MR, Bolan RK, Flynn RP, et al. Uptake and repeat use of postexposure prophylaxis in a community-based clinic in Los Angeles, California. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(9):848-855. doi:10.1089/AID.2014.0017.
12. CDC. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection In The United States – 2017 Update. Clinical Practice Guideline. 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf>. Accessed 16 Sep 2021.
13. Whitlock G, McCormack C, Fearnley J, McOwan A. High HIV incidence in men who have sex with men attending for postexposure prophylaxis: a service evaluation. *Sex Transm Infect*. 2017;93(3):214-216. doi: 10.1136/sextrans-2016-052623.
14. Izulla P, McKinnon LR, Munyao J, et al. Repeat Use of Post-exposure Prophylaxis for HIV Among Nairobi-Based Female Sex Workers Following Sexual Exposure. *AIDS Behav*. 2016;20(7):1549-1555. doi:10.1007/s10461-015-1091-1.
15. Brasil, Ministério da saúde. Relatório de monitoramento clínico do HIV 2019. 2019. Available at: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/relatorio-demonitoramento-clinico-do-hiv-2019>. Accessed 16 July 2020.
16. [It Changes Title VI of the Special Part of Decree-Law 2,848, of 7 December 1940 - Penal Code and art. 1 of Law 8072, 25 July 1990, which provides for heinous crimes, pursuant to item XLIII of art. 5 of the Federal Constitution and revokes Law 2252, 1 July 1954, which deals with corruption of minors]. *Brazilian Public Law* 12,015 (7 Aug 2009).
17. Hou J, Wu Y, Xie L, et al. Post-exposure prophylaxis: an underutilised biomedical HIV prevention method among gay, bisexual and other men who have sex with men in China. *AIDS Care*. 2020;32(12):1573-1580. doi:10.1080/09540121.2020.1742864.

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

18. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomised noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):76-83. doi:10.1093/cid/cir333.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Population Projection. Available at: <https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/population/18176-population-projection.html?=&t=resultados>. Accessed 10 Oct 2020.
20. Biggs K, O'Sullivan M, Palmer C, et al. Post-exposure prophylaxis in the era of preexposure prophylaxis: a study of post-exposure prophylaxis use in South-East Queensland since the Pharmaceutical Benefits Scheme listing of pre-exposure prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2020;31(5):426-431. doi:10.1177/0956462420911579.
21. Gillespie L, Lowrie M, Metcalfe R. Has the introduction of HIV pre-exposure prophylaxis had an impact on HIV post-exposure prophylaxis for sexual exposure prescriptions in men who have sex with men in the UK's largest health board?. *Sex Transm Infect*. 2018;94(6):462. doi:10.1136/sextrans-2018-053734.
22. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
23. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-81. doi: 10.1001/jama.2016.5148.
24. Brasil, Ministério da saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV- 2008: Suplemento III - Tratamento e prevenção. 2010. Available at: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pub/2016/59204/suplemento_consensu_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf. Accessed 16 July 2020.
25. Brasil, Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV. 2018. Available at: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pre-exposicao-prep-de-risco>. Accessed 30 Mar 2020.
26. Castoldi L, Berengan MM, Both NS, Fortes VS, Pinheiro TV. HIV post-exposure prophylaxis in vulnerable populations: a retrospective longitudinal study in a public health outpatient clinic in Rio Grande do Sul, Brazil, 2015-2018. *Epidemiol Serv Saude*. 2021;30(2):e2020646. Published 28 Apr 2021. doi:10.1590/S1679-49742021000200017.
27. Silva MMS, Nichiata LYI, Simão NS, Silveira RAD. Conditions associated with adherence to HIV post-sexual exposure prophylaxis. *Rev Esc Enferm USP*. 2021;55:e03699. Published 10 May 2021. doi:10.1590/S1980-220X2019028403699.
28. Armishaw J, Hoy JF, Watson KM, Wright EJ, Price BG, Pierce AB. Nonoccupational post-exposure prophylaxis in Victoria, Australia: responding to high rates of re-presentation and low rates of follow-up. *Int J STD AIDS*. 2011;22(12):714-718. doi:10.1258/ijsa.2011.011174.

Versão do manuscrito sobre PEPSE submetido à AIDS and Behavior. A versão publicada contém alterações substanciais e está disponível em doi [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

Version of PEPSE manuscript submitted to AIDS and Behavior. The published version contains substantial changes and it is available at doi: [10.1007/s10461-022-03737-y](https://doi.org/10.1007/s10461-022-03737-y).

29. Oldenburg CE, Jain S, Mayer KH, Mimiaga MJ. Post-exposure prophylaxis use and recurrent exposure to HIV among men who have sex with men who use crystal methamphetamine. *Drug Alcohol Depend.* 2015;146:75-80. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.11.010.
30. Llewellyn C, Martin H, Nixon E. What is the extent of repeat prescriptions for post-exposure prophylaxis for HIV after sexual exposure among men who have sex with men in the UK?. *Sex Health.* 2016;13(6):595-596. doi:10.1071/SH16115.
31. Brasil. Boletim Epidemiológico 2019. Available at: <http://www.aids.gov.br/ptbr/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>. Accessed 23 August 2020.
32. Sousa LRM, Elias HC, Fernandes NM, Gir E, Reis RK. Knowledge of PEP and PrEP among people living with HIV/aids in Brazil. *BMC Public Health.* 2021;21(1):64. doi: 10.1186/s12889-020-10135-3.
33. Dourado I, Guimarães MDC, Damacena GN et al. Sex work stigma and nondisclosure to health care providers: Data from a large RDS study among FSW in Brazil. *BMC Int Health Hum Rights.* 2019; 19(8):1–8. doi:10.1186/s12914-019-0193-7.
34. Jalil EM, Grinsztejn B, Velasque L, et al. Awareness, Willingness, and PrEP Eligibility Among Transgender Women in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(4):445-452. doi:10.1097/QAI.0000000000001839.
35. Maksud I, Fernandes NM, Filgueiras SL. Technologies for HIV prevention and care: challenges for health services. *Rev Bras Epidemiol.* 2015;18 Suppl 1:104-119. doi:10.1590/1809-4503201500050008.
36. Ferraz D, Couto MT, Zucchi EM et al. AIDS-and sexuality-related stigmas underlying the use of post-exposure prophylaxis for HIV in Brazil: findings from a multicentric study. *Sex Reprod Heal matters.* 2019;27(3):107–21. doi:10.1080/26410397.2019.1650587.
37. Albuquerque MV, Viana ALD, Lima LD, Ferreira MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet.* 2017;22(4):1055-1064. doi:10.1590/1413-81232017224.26862016.
38. Astolfo S, Kehrig RT, Oliveira LR. Availability of resources in Brazilian National Health System outpatient services for people living with HIV in Mato Grosso, Brazil, 2016. *Epidemiol Serv Saude.* 2018;27(3):e2017406. Published 2018 Oct 22. doi:10.5123/S1679-49742018000300001.
39. Nemes MI, Melchior R, Basso CR, Castanheira ER, de Britto e Alves MT, Conway S. The variability and predictors of quality of AIDS care services in Brazil. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:51. doi: 10.1186/1472-6963-9-51.